

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПРОКОПЧУК НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 616-073.48-079.43:616-053.13/15].001.36

ОБґРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ НА ОСНОВІ ОПТИМІЗАЦІЇ УЗД ТА
ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.М. Прокопчук

Науковий керівник: Іванів Юрій Андрійович, доктор медичних наук,
професор.

Ніколенко Маргарита Іванівна, доктор медичних наук, асистент

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Прокопчук Н.М. Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2024.

Дисертаційне дослідження присвячене актуальним проблемам пренатальної діагностики вроджених вад розвитку (ВВР) і хромосомних захворювань, які роблять вагомий внесок у структуру загальної захворюваності, смертності немовлят та дитячої інвалідності. За даними ВООЗ, частота народження дітей з ВВР становить 4–6 % від загальної кількості новонароджених. В Україні поширеність ВВР залишається стабільно високою, становить 23,5:1000 немовлят, народжених живими і не знижується. Ці статистичні дані поряд із демографічною кризою в країні і стрімким зниженням рівня народжуваності вказують на необхідність покращення системи профілактики вродженої патології. Зважаючи, що біля 95% випадків вад розвитку виникають як мутація *de novo*, найбільш ефективним підходом на сьогодні є комплексна пренатальна діагностика, яка охоплює всю популяцію вагітних жінок шляхом поєднання масових скринінгових і спеціалізованих діагностичних обстежень у сформованій групі високого генетичного ризику.

Метою дисертаційної роботи є розробка оптимізованого алгоритму пренатальних ультразвукових і генетичних досліджень у плодів із розширеним комірцевим простором для удосконалення ранньої допологової діагностики вроджених вад розвитку і хромосомної патології.

Для виконання мети дослідження було обчислено регіональні нормативні значення основних біометричних параметрів плодів у II-III триместрах вагітності і в роботі проведено порівняння їх із міжнародними загальноновживаними; оцінено діагностичні можливості пренатального УЗД залежно від терміну обстеження і нозологічних форм ВВР на вибірці вагітних Львівської області за 5-річний період; вивчено спектр хромосомних аномалій при ранніх завмерлих вагітностях залежно від гестаційного терміну і віку матері; досліджено поширеність вродженої патології у плодів із потовщеним комірцевим простором у I триместрі у вагітних групи високого генетичного ризику; проаналізовано нозологію вад розвитку хромосомної та нехромосомної етіології у плодів зі збільшеною товщиною комірцевого простору; обґрунтовано оптимізований алгоритм пренатальної діагностики для набряклих плодів із різною товщиною комірцевого простору.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше в Україні для популяційної вибірки Львівської області було обчислено нормативні значення основних біометричних параметрів плода у II-III триместрах вагітності і доведено, що вони не відрізняються від загальноновживаних у апаратах УЗД. Вперше оцінено діагностичні можливості сучасного УЗД і доведено, що для пренатальної ультразвукової діагностики у I триместрі вагітності доступно 30,3% вад розвитку плода, у II триместрі – 58,9%, у III триместрі вагітності – 10,8%. Вперше визначено структуру діагностованих при УЗД вад розвитку плода залежно від гестаційного терміну та нозології і встановлено, що ВВР серцево-судинної системи мали найбільшу питому вагу у I-III триместрах вагітності (25,3%, 28,8%, 37,0%, відповідно). Вперше визначено, що діагностична значущість товщини комірцевого простору плода як раннього ехо-маркеру широкого спектру вродженої патології плода складає 65,3%, а поширеність хромосомних порушень і вад розвитку значуще відрізняється залежно від розміру комірцевого простору (2,5-3,5) мм і > 3,5 мм. Вперше досліджено нозологічний спектр хромосомної патології і вад розвитку залежно від розміру КП плода і доведено, що

ймовірність виявлення кардіальних аномалій була значуще вищою при збільшенні КП > 3,5 мм. Вперше в Україні на підставі отриманих у дослідженні даних щодо частоти і спектру вродженої патології плода при потовщеному КП обґрунтовано оптимізований алгоритм ранньої пренатальної діагностики, що включає ехокардіографію серця плода у I триместрі вже при розмірі КП $\geq 2,5$ мм та інвазивні обстеження з адекватними генетичними методами в 11-13 тижнів.

На першому етапі дисертаційної роботи було проведено оцінку розподілу основних біометричних параметрів плода при фізіологічній вагітності, оскільки одним із найвагоміших чинників у досягненні високої ефективності ультразвукової пренатальної діагностики є коректне оцінювання патологічних змін відповідно до популяційної норми. В Україні за останні 25 років подібні популяційні дослідження не проводилися, а важливість адаптації номограм до власної популяції підкреслюється багатьма провідними світовими експертами. Обчислено розподіл основних біометричних параметрів – медіану (50-й центиль), нижню та верхню межі норми (5-й і 95-й центилі, відповідно) для біпаріетального розміру (БПР), окружності голови (ОГ), окружності живота (ОЖ), довжини стегна (ДС) з 14 по 40 тижень фізіологічної вагітності. Порівняння порахованих регіональних показників БПР, ОГ, ОЖ, ДС із загальноновживаними у світі нормативами Nadlock et. al. (1984), які закладені в налаштування усіх апаратів УЗД, а також з номограмами Польщі, популяція якої є найближчою за етнічним складом, показало відсутність статистично значущих відмінностей усіх чотирьох основних біометричних параметрів від груп порівняння ($p > 0,05$). З окремих фетометричних параметрів було обчислено нормативи довжини кістки носа (КН) плода у 14-22 тижні, оскільки цей ультразвуковий маркер є одним з найвагоміших в оцінці індивідуального ризику трисомії хромосоми 21 у II триместрі. Регіональна довжина КН у 14-18 тижнів значуще відрізнялася в меншу сторону від нормативів, запропонованих Медведевим М.В. та ін. (2016), якими найчастіше користуються лікарі з УЗД в Україні ($p < 0,05$). Отже,

використання літературних даних для стратифікації гіпоплазії КН може збільшувати кількість хибно-позитивних результатів, тому в клінічній практиці потрібно спиратися виключно на регіональні нормативи цього маркеру.

Для визначення діагностичних можливостей сучасного УЗД було проаналізовано 248 випадків виявлених вад розвитку плода в обстеженій вибірці вагітних. Встановлено, що вже у I триместрі вагітності було діагностовано – 75/248 (30,3%) випадків ВВР, у II триместрі - 146/248 (58,9%), у III триместрі – 27/248 (10,8%). Ці результати підкреслюють високі діагностичні можливості сучасного раннього ультразвуку I триместру, який дає змогу не тільки виключати грубі летальні анатомічні дефекти та виявляти ехо-маркери хромосомної патології, а й діагностувати інші поширені ВВР.

Такий висновок підтверджується аналізом структури/спектру ВВР залежно від терміну УЗД. Серед усіх виявлених ВВР найчастіше діагностували аномалії серця та/або великих судин (28,6% випадків), вади центральної нервової системи (19,4%), кістково-м'язової системи – (17,4%), обличчя – (14,5%). Спектр діагностованих ВВР відрізнявся між гестаційними термінами, але вади серцево-судинної системи домінували у I-III триместрах вагітності: 25,3%, 28,8%, 37,0%, відповідно.

Отримані у цьому розділі дисертаційного дослідження дані щодо вивчення спектру ВВР залежно від гестаційного періоду підтверджують прогнозовані можливості сучасного пренатального УЗД, визначені в останніх гайдлайнах International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) і показують, що українські медичні заклади можуть досягти такої ж ефективності допологової ехографії.

Вибір оптимальної тактики допологових обстежень у багатьох випадках залежить від репродуктивного анамнезу жінки. У зв'язку з цим, одним із завдань даного дослідження стало вивчення спектру хромосомних аномалій при ранніх завмерлих вагітностях залежно від гестаційного терміну і віку матері. Аналіз був проведений серед 165 ембріонів/плодів із хромосомною

патологією від завмерлих вагітностей на термінах 4-21 тиждень і дослідженням каріотипу батьків у всіх випадках. Структуру хромосомної патології склали анеуплоїдія із залученням від однієї до восьми хромосом – 90,9%, порушення плоідності (триплоїдія) – 7,3%, структурні хромосомні аберації – 1,8%. Найчастіше зареєстровано трисомії автосом 21, 18, 13 та 16: 18,2%, 16,4%, 13,9% і 11,5% від загальної кількості, відповідно. З аномалій статевих хромосом найпоширенішою була моносомія хромосоми X – 15,2% випадків. Середній вік жінок із втратами вагітності становив $30,23 \pm 0,70$ років. Статистично значущі відмінності у віковому складі жінок порівняно зі всією групою знайдено лише для трисомії 21 і трисомії 18 – $34,44 \pm 1,44$ років та $32,75 \pm 1,65$ років, відповідно ($p < 0,05$), що підтверджує вікову залежність саме цих патологій. Аналогічно, не визначено залежності частоти анеуплоїдії автосом та триплоїдії від статі плода. Втрати вагітності через аномальний каріотип плода частіше реєстрували у терміні 4-12 тижнів, порівняно з терміном 13-21 тижнями (61,7%:38,3%, $p < 0,05$). До 12 тижнів найчастіше завмирали вагітності, якщо в ембріонів виявляли хромосомні порушення з високою летальністю: трисомія 16 – у 94,7% випадків, триплоїдія – у 83,3%, додаткові маркерні хромосоми – у 77,8%. Отже, цитогенетичний аналіз матеріалу завмерлої вагітності є важливим етапом генетичного консультування родин із обтяженим акушерським анамнезом, які планують вагітність.

Останнім розділом дисертаційного дослідження стало вивчення клінічних, ультразвукових та цитогенетичних характеристик плодів із різною товщиною комірцевого простору (КП) в I триместрі вагітності. Аналіз виконано серед 127 вагітностей з розширеним КП плода, у т. ч. група I з розміром КП (2,5-3,5) мм і група II з КП $> 3,5$ мм (89 випадків). Несприятливе закінчення вагітності при КП $> 2,5$ мм спостерігалось у 65,3% плодів, з яких хромосомні порушення склали 69,9%, аномалії систем та органів плода – 25,3%. Хромосомну патологію частіше реєстрували при КП (2,5-2,5) мм – у 55,3% плодів порівняно з КП $> 3,5$ мм – у 41,6% плодів. Водночас, ВВР

виявляли в зворотній залежності – при КП (2,5-3,5) мм у 7,9% плодів, а при КП >3,5 мм – у 20,2%, але в обох випадках різниця між групами не була статистично значущою ($p>0,05$).

У спектрі хромосомної патології, діагностованої у плодів із потовщеним КП, переважала анеуплоїдія, з якої найчастіше виявляли трисомію 21, незалежно від значення товщини КП: 61,9% від усієї патології у групі I і 54,1% – у групі II. При КП >3,5 мм частіше виявляли моносомію хромосоми X (13,5%), бо для цієї аномалії специфічною ознакою є виражений набряк плода за типом шийної цистогіроми.

Ймовірність діагностики кардіальних аномалій, що були найпоширенішою вадою у плодів із розширеним КП, залежала від розміру КП і була вищою при його збільшенні понад 3,5 мм порівняно з (2,5-3,5) мм (95%ДІ 11,7-38,3: 33,7-54,2, $p=0,03$; ВШ=0,40). Проте, серед вроджених вад серця АВ-комунікацію істотно частіше виявляли у плодів з меншою товщиною КП (2,5-3,5 мм) ($p=0,03$, $\chi^2=4,70$). Це зумовлює необхідність скерування вагітних на поглиблену ехокардіографію плодів вже у I триместрі у випадках збільшення КП при рутинній скринінговій УЗД у жіночих консультаціях. При виявленні ВВР серця у плодів із розширеним КП у ході інвазивної діагностики разом зі стандартним каріотипуванням необхідно виконувати молекулярно-цитогенетичне дослідження для виключення мікрodelеційного синдрому Ді-Джоржі, який супроводжується вродженими аномаліями великих судин.

Проведено аналіз поширеності інших мінорних ехо-маркерів у плодів зі збільшеним КП. Патологічна КН (аплазія/гіпоплазія) була виявлена у 52,6% плодів I групи і 42,6% плодів II групи (95%ДІ: 31,8-65,3 : 36,5-55,8, $p>0,05$). Патологію венозної протоки виявили в 36,8% плодів I групи та 29,2% плодів II групи (95%ДІ: 21,1-53,2 : 20,1-37,5; $p>0,05$). Встановлено відсутність статистично значущої різниці за частотою випадків поєднання патологічної КН та венозної протоки у плодів з розширеним КП, незалежно від наявності хромосомної патології або ВВР. Це свідчить, що кожен з проаналізованих ехо-маркерів не корелює між собою і може бути використаний у комплексі з

іншими ультразвуковими та біохімічними параметрами для оцінки індивідуального комбінованого генетичного ризику вагітної жінки.

На підставі проведеного комплексного дослідження було обґрунтовано оптимізований алгоритм пренатальної діагностики вагітних із набряклими плодами. Першою важливою модифікацією стандартного алгоритму є те, що при відсутності можливості виконати разом з рутинним УЗ-скринінгом I триместру одночасно ранню розширену ехокардіографію, вагітну необхідно скерувати на експертне УЗД вищого рівня вже при розмірі КП 2,5 мм і більше. Другою важливою модифікацією є рекомендація при виконанні біопсії ворсин хоріону у плода з діагностованою або запідозреною вадою серця разом із традиційним каріотипуванням (GTG-метод) виконувати молекулярно-цитогенетичний FISH-аналіз для виключення синдрому Ді-Джорджі. За можливості зберігати зразок матеріалу/ДНК плода, оскільки залежно від результатів наступних послідовних УЗД може знадобитися використання додаткових молекулярно-генетичних аналізів (клінічний екзом), або молекулярно-цитогенетичних (хромосомний мікроматричний аналіз). Вагітності плодами з потовщеним КП і нормальним каріотипом залишаються у групі підвищеного генетичного ризику і потребують продовження ультразвукової експертної діагностики у II-III триместрах гестації.

Своєчасна пренатальна діагностика ВВР і хромосомних аномалій плода дає можливість вибрати адекватну тактику ведення вагітності і пологів, допомогти усвідомленому вибору батьків щодо збереження або переривання патологічної вагітності та психологічній підготовці родини у разі народження хворої дитини.

Ключові слова: пренатальна діагностика, вроджені вади розвитку, хромосомна патологія, УЗД, потовщений комірцевий простір, інвазивні обстеження, синдром Дауна, вада серця, генетичне консультування.

SUMMARY

N.M. Prokopchuk. Justification of the algorithm of prenatal diagnosis of congenital defects on the base of ultrasound optimization and genetic counseling. – Ph.D. Thesis Manuscript.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy by specialty 222 – medicine – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2024.

At the current stage of the development of medicine, the prevention of congenital malformations (CM) and congenital diseases acquires more and more medical and social significance in connection with the growth of their relative contribution to the structure of general incidence, infant mortality and child disability. Thus, according to data of WHO, the frequency of births of children with CM becomes 4–6% of the total number of newborns. In 15% of children, defects of development are evident during the first 5–10 years of life, and every year from CM, more than 2.7 million children is dying in the world. The prevalence of congenital defects of development in Ukraine is consistently high and reaches 23.5:1000 of babies born alive, fluctuates significantly between regions, there is no trend towards a significant decrease, and the infant mortality are 20-30% of cases caused by genetic pathology.

These statistical data, together with the demographic crisis in the country and the rapid decline in the birth rate, emphasize the need to improve the methods of diagnosis and prevention of CM. Considering that about 95% of cases of malformations arise as a *de novo* mutation, the most effective approach today is comprehensive prenatal diagnosis, which covers the entire population of pregnant women by combining mass screening and specialized diagnostic examinations in the formed group of high genetic risk.

The method of the dissertation work is the development of an optimized algorithm of prenatal ultrasound and genetic studies in fetuses with an thickened nuchal translucency.

The aim of the dissertation is to increase the efficiency of early detection of CM and chromosomal pathology based on an optimized algorithm of prenatal ultrasound and genetic studies in fetuses with an enlarged nuchal translucency.

To fulfill the purpose of the study, the regional normative values of the main biometric parameters of fetuses in the II-III trimesters of pregnancy were calculated and compared with the internationally accepted values; evaluated the diagnostic possibilities of prenatal ultrasound depending on the examination period and nosological forms of CM on a sample of pregnant women in the Lviv region over a 5-year period; the spectrum of chromosomal abnormalities in early stillborn pregnancies depending on gestational age and mother's age was studied; the prevalence of congenital pathology in fetuses with a thickened nuchal translucency in the 1st trimester in pregnant women of a high genetic risk group was investigated; the nosology of developmental defects of chromosomal and non-chromosomal etiology in fetuses with increased thickness of the nuchal translucency was analyzed; an optimized prenatal diagnosis algorithm for swollen fetuses with different thickness of the nuchal translucency space is justified.

Scientific originality. The scientific novelty of the obtained results is that for the first time in Ukraine, the normative values of the main biometric parameters of the fetus in the II-III trimesters of pregnancy were calculated for the population sample of the Lviv region and it was proven that they do not differ from those commonly used in ultrasound devices. For the first time, the diagnostic capabilities of modern ultrasound were evaluated and it was proven that 30.3% of fetal malformations are available for prenatal ultrasound diagnosis in the first trimester of pregnancy, 58.9% in the second trimester, and 10.8% in the third trimester of pregnancy. For the first time, the structure of fetal malformations diagnosed by ultrasound was determined depending on the gestational period and nosology, and it was established that congenital heart defects of the cardiovascular system had the

highest specific weight in the I-III trimesters of pregnancy (25.3%, 28.8%, 37.0%, in accordance). For the first time, it was determined that the diagnostic significance of the thickness of the fetal nuchal translucency as an early echo-marker of a wide spectrum of congenital pathology of the fetus is 65.3%, and the prevalence of chromosomal disorders and malformations differs significantly depending on the size of the nuchal translucency (2.5-3.5) mm and > 3.5 mm. For the first time, the nosological spectrum of chromosomal pathology and developmental defects was investigated depending on the size of the fetal NT and it was proved that the probability of detecting cardiac anomalies was significantly higher when the NT increased > 3.5 mm.

For the first time in Ukraine, on the basis of the data obtained in the study on the frequency and spectrum of congenital pathology of the fetus with thickened NT, an optimized algorithm for early prenatal diagnosis has been substantiated, which includes echocardiography of the fetal heart in the 1st trimester already with NT size ≥ 2.5 mm and invasive examinations with adequate genetic methods at 11-13 weeks.

At the first stage of the dissertation work, an assessment of the distribution of the basic biometric parameters of the fetus during a physiological pregnancy was carried out, since one of the most important factors in achieving high efficiency of prenatal ultrasound diagnostics is the correct assessment of pathological changes in accordance with the population norm. Similar population studies have not been conducted in Ukraine over the past 25 years, and the importance of adapting nomograms to one's own population is emphasized by many leading world experts.

The distribution of the main biometric parameters was calculated - the median (50th centile), the lower and upper limits of the norm (5th and 95th centiles, respectively) for biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL) from 14 to 40 weeks of physiological pregnancy.

Comparison of the calculated regional indicators of BPD, HC, AC, FL with the standards generally used in the world by Hadlock et. al. (1984), which are embedded in the settings of all ultrasound devices, as well as with the nomograms

of Poland whose population is the closest in terms of ethnic composition, showed the absence of statistically significant differences in all four basic biometric parameters from the comparison groups ($p > 0.05$). From individual biometric parameters, standards for the length of the nasal bone (NB) of the fetus at 14-22 weeks were calculated, since this ultrasound marker is one of the most important in assessing the individual risk of trisomy chromosome 21 in II trimester. The regional length of NB at 14-18 weeks significantly differed to a lesser extent from the standards proposed by Medvedev M.V. etc. (2016), which are most often used by doctors of ultrasound in Ukraine ($p < 0.05$). The use of these literature data for the stratification of NB hypoplasia may increase the number of false-positive results. The applying of these literary data for the stratification of NB hypoplasia may increase the number of false-positive results.

To determine the diagnostic capabilities of modern ultrasound, 248 cases of detected fetal malformations in the examined sample of pregnant women were analyzed. It was established that 75/248 (30.3%) cases of CM were diagnosed in the 1st trimester of pregnancy, 146/248 (58.9%) in the 2nd trimester, and 27/248 (10.8%) in the 3rd trimester. These results indicate the diagnostic capabilities of modern early ultrasound, which allows not only to exclude crude lethal anatomical defects and to detect echo markers of chromosomal pathology, but also to diagnose other common malformations.

This conclusion is confirmed by the analysis of the structure/spectrum of CM depending on the term of ultrasound. Among all detected CM, anomalies of the heart and/or large vessels were most often diagnosed (28.6% of cases), defects of the central nervous system (19.4%), musculoskeletal system - (17.4%), face - (14.5%). The spectrum of diagnosed CM differed between gestational periods, but defects of the cardiovascular system dominated in the I-III trimesters of pregnancy: 25.3%, 28.8%, 37.0%, respectively.

The data obtained in this section of the dissertation research on the study of the CP spectrum depending on the gestational period confirm the predicted possibilities of modern prenatal ultrasound, defined in the latest guidelines of the

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) and show that Ukrainian medical institutions can achieve such effectiveness of prenatal echography.

The choice of the optimal tactics of prenatal examinations in many cases depends on the reproductive anamnesis of the woman. In this regard, one of the tasks of this research was to study the spectrum of chromosomal abnormalities in early frozen pregnancies depending on the gestational term and mothers age. The analysis was carried out among 165 embryos/fetuses with chromosomal pathology from frozen pregnancies at 4-21 weeks and the study of the karyotype of the parents in all cases. The structure of chromosomal pathology consisted of aneuploidy with the involvement of one to eight chromosomes - 90.9%, a violation of fertility (triploidy) - 7.3%, and structural chromosome aberrations - 1.8%. Trisomies of autosomes 21, 18, 13 and 16 are most often registered: 18.2%, 16.4%, 13.9% and 11.5% of the total number, respectively. Of the abnormalities of sex chromosomes, the most common was monosomy of the X chromosome - 15.2% of cases. The average age of women with pregnancy losses was 30.23 ± 0.70 years. Statistically significant differences in the age composition of women compared to the whole group were found only for trisomy 21 and trisomy 18 - 34.44 ± 1.44 years and 32.75 ± 1.65 years, respectively ($p < 0.05$), which confirms the age dependence precisely these pathologies. Similarly, the dependence of the frequency of aneuploidy of autosomes and triploidy on the sex of the fetus has not been determined. Loss of pregnancy due to an abnormal karyotype of the fetus was more often registered in the period of 4-12 weeks, compared to the period of 13-21 weeks (61.7%:38.3%, $p < 0.05$). Up to 12 weeks, pregnancies most often died if chromosomal disorders with high lethality were detected in the embryos: trisomy 16 - in 94.7% of cases, triploidy - in 83.3%, additional marker chromosomes - in 77.8%. Therefore, cytogenetic analysis of the material of a frozen pregnancy is an important stage of genetic counseling of families with a difficult obstetric history who are planning a pregnancy.

The last section of the dissertation study was the study of clinical, ultrasound and cytogenetic characteristics of fetuses with different thickness of the NT in the

1st trimester of pregnancy. The analysis was performed among 127 pregnancies with an enlarged NT of the fetus, including group I with NT size (2.5-3.5) mm and group II with NT >3.5 mm (89 cases). Unfavorable termination of pregnancy with NT > 2.5 mm was observed in 65.3% of fetuses, of which 69.9% had chromosomal abnormalities, 25.3% had abnormalities of fetal systems and organs. Chromosomal pathology was more often registered with NT (2.5-2.5) mm - in 55.3% of fetuses compared to NT >3.5 mm - in 41.6% of fetuses.

At the same time, CM was detected in an inverse relationship – with NT (2.5-3.5) mm in 7.9% of fetuses, and with NT >3.5 mm – in 20.2%, but in both cases the difference between the groups was not statistically significant ($p>0.05$).

In the spectrum of chromosomal pathology diagnosed in fetuses with thickened NT, aneuploidy prevailed, of which trisomy 21 was most often detected, regardless of the degree of NT expansion: 61.9% of all pathology in group I and 54.1% in group II. With NT>3.5 mm, monosomy of the X chromosome was more often detected (13.5%), because for this anomaly a specific sign is pronounced swelling of the fetus according to the type of cervical cystohyroma.

The probability of diagnosis of cardiac anomalies, which were the most common defect in fetuses with an enlarged NT, depended on the size of the NT and was higher when it increased more than 3.5 mm compared to (2.5-3.5) mm (95% CI 11.7- 38.3: 33.7-54.2, $p = 0.03$; SD = 0.40). However, among congenital heart defects, AV communication was significantly more often detected in fetuses with a smaller NT thickness (2.5-3.5 mm) ($p=0.03$, $\chi^2=4.70$).

This makes it necessary to refer pregnant women to in-depth echocardiography of fetuses already in the 1st trimester in cases of increased NT during routine screening ultrasound in women's consultations. When CM of the heart is detected in fetuses with expanded NT during invasive diagnostics, along with standard karyotyping, molecular cytogenetic research should be performed to rule out Di-Giorgi microdeletion syndrome, which is accompanied by congenital anomalies of large vessels.

An analysis of the prevalence of other minor echo-markers in fetuses with increased NT was carried out. Pathological NB (aplasia/hypoplasia) was detected in 52.6% of fetuses of group I and 42.6% of fetuses of group II (95%CI: 31.8-65.3 : 36.5-55.8, $p > 0,05$). Pathology of the venous duct was found in 36.8% of fetuses of group I and 29.2% of fetuses of group II (95%CI: 21.1-53.2 : 20.1-37.5; $p > 0.05$). It was established that there was no statistically significant difference in the frequency of cases of a combination of pathological NB and ductus venosus in fetuses with an enlarged NT, regardless of the presence of chromosomal pathology or CM.

This shows that each of the analyzed echo-markers does not correlate with each other and does not can be used in combination with other ultrasound and biochemical parameters to assess the individual combined genetic risk of a pregnant woman.

Based on the conducted comprehensive research, an optimized algorithm for prenatal diagnosis of pregnant women with swollen fetuses was substantiated. The first important modification of the standard algorithm is that if it is not possible to perform an early extended echocardiography together with the routine ultrasound screening of the first trimester, the pregnant woman must be referred to an expert ultrasound of a higher level even if the size of the NT is 2.5 mm or more. The second important modification is the recommendation to perform a molecular-cytogenetic FISH analysis to rule out Di-Georgi syndrome when performing a chorionic villus biopsy in a fetus with a diagnosed or suspected heart defect along with traditional karyotyping (GTG method).

If possible, it is recommended to save a sample of fetal material/DNA, because depending on the results of subsequent consecutive ultrasounds, it may be necessary to use additional molecular genetic analyzes (clinical exome) or molecular cytogenetics (chromosomal microarray analysis). Pregnancies with fetuses with a thickened NT and a normal karyotype remain in the group of increased genetic risk and require continued expert ultrasound diagnostics in the II-III trimesters of gestation.

Timely prenatal diagnosis of CM and chromosomal abnormalities of the fetus makes it possible to choose adequate tactics for managing pregnancy and childbirth, to help the informed choice of parents regarding the preservation or termination of a pathological pregnancy and the psychological preparation of the family in case of the birth of a sick child.

Keywords: prenatal diagnosis, thickened nuchal translucency, congenital malformations, chromosomal pathology, ultrasound, invasive examinations, Down's syndrome, heart defect, genetic counseling.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Sharhorodska YeB, Shkolnik OS, Makukh NV, Korinec YaM, Prokopchuk NM. Retrospective analysis of the spectrum of congenital heart defects in newborns and the timing of their diagnosis. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018; (6):315-22. doi:10.21272/jsemr. *(Особистий внесок: ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, узагальнення результатів).*
2. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностовано неінвазивними та інвазивними методами за 2019-2021 рр. Медичний форум. 2021;(24):38-42. *(Особистий внесок: ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*
3. Вовк ЮМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Рання пренатальна діагностика розвитку плодів. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;(22):4-11. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*
4. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Частота та структура вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними та інвазивними методами серед населення

Львівської області. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2021;29:47-53. URL: http://178.20.159.39/zhurnaly/29_2021.pdf.

(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

5. Прокопчук Н, Ніколенко М, Корінець Я, Іванів Ю. Оцінка результатів пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плоду у жінок в різні терміни гестації. Перспективи та інновації науки»(Рубрика «Медицина»). 2023; 10(28): 796-808. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10\(28\)-796-808](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10(28)-796-808). *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

6. Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Пренатальна діагностика хромосомної патології. Медичний форум. 2016;(8):9-12. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

7. Kitsera N, Helner N, Prokopchuk N, Osadchuk Z, Teneta M, Bezkorovaina G, Mikula M. Reproductive Anamnesis of Women`s Cohort with Turner Syndrome from Lviv Region(West Ukraine). J Genet DNA Res. 2018; 2 (2): 1000110. *(Особистий внесок: аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

8. Лозинська МР, Прокопчук НМ, Мікула МІ, Корінець ЯМ, Олексюк ОБ. Вплив чинників різної етіології у виникненні завмирання

вагітності. Acta Medica Leopoliensia. 2018;24(4):1823. doi:<https://doi.org/10.25040/aml2018.04.018>. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

9. Sharhorodska Ye, Prokopchuk N, Helner N, Makukh H. Medical-genetic consultation of women with congenital heart diseases of fetus. EUREKA: Health Sci. 2019; (1): 39-47. doi: 10.21303/2504-5679.2019.00845. *(Особистий внесок: аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

10. Прокопчук НМ, Гельнер НВ, Пикалюк ВС, Антонюк ОП. Цитогенетичне дослідження хромосомної патології плодів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):72-9. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.315. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

11. Прокопчук НМ, Антонюк ОП, Іванів ЮА, Ніколенко МІ. Маркери хромосомної патології у плодів 11-13 тижнів+6. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):53- 9. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

12. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз ефективності пренатальної діагностики у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі. Актуальні

питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;(2):127-31. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2014.2.5867>. (*Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку*).

13. Прокопчук НМ, Прокопчук Ю. Сім'ї з обтяженим репродуктивним анамнезом. Праці наукового товариства ім. Шевченка. Лікарський збірник. Медицина і біологія. 2014;38(25):71-9. (*Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку*).

14. Лозинська МР, Мікула МІ, Прокопчук НМ, Корінець ЯМ, Олексюк ОБ. Клінічні та генетичні особливості подружжя з репродукційними втратами в анамнезі, що зумовлені розвитком ембріонів/плодів із аномальним каріотипом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;(3):170-3. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-170-173. (*Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку*).

15. Prokopchuk NM, Nikolenko MI, Lozynska MR, Antoniuk OP, Korinetz YaM, Ivaniv YA. Clinical, ultrasound and cytogenetic characteristics of fetuses with increased nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Med Sci. 2023; 72 (2): 1-12. <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.02.15>. (*Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео,*

статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

Інформаційний лист

Шаргородська ЄБ, Макух ГВ, Школьник ОС, Прокопчук НМ, Шиманська ІЄ, Чайковська ГС. Алгоритм профілактики пренатальної патології у жінок з вродженими вадами серця плоду: інформ. лист. Львів: ЛНМУ; 2023(*ідея роботи, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання, підготовка матеріалу до друку*)

Методичні рекомендації

Антонюк ОП, Прокопчук НМ, Гельнер НВ, Корінець ЯМ, укл. Пренатальна діагностика природжених вад розвитку людини: метод. рек. Чернівці; 2018. (*ідея роботи, робота з літературними джерелами, ультразвукові дослідження та виконані сонограми особисто, підготовка матеріалу до друку*)

Патент

Бойчук ТМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ, Корінець ЯМ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології ультразвуковими маркерами. Патент України UA 115287 U. 2017 квіт. 10. 6 с.(*ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, літературних джерел, ультразвукові дослідження пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку*).

Тези конференцій

1. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується ультразвуковими методами. Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 60-річчя від дня народження д.м.н., проф. Юрія Йосифовича Гаврилюка (1960 2020);

2020 Червня 12; Львів, Україна. Львів; 2020:89-92. (*Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку*).

2. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Ultrasound diagnosis of the stomach of human fetuses. Development, education, culture: integration trends in the modern world. Proceedings of the XIV Inter Sci Pract Conf. 2023 Apr 11-14; Oslo, Norway. International Science Group; 2023. P. 215-220. URL: <https://isg-konf.com/development-education-culture-integration-trends-in-the-modern-world>. (*Особистий внесок: ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

3. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокопчук НМ, Гельнер НВ. Генетичний моніторинг природжених вад розвитку, самовільних викиднів та неплідних шлюбів. Природничі читання. Матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф.; 2017. Трав 18-21; Чернівці. Клінічна та експериментальна патологія. 2016.; 15 (2): 20-27. (*Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку*).

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| АНОТАЦІЯ | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 30 |
| ВСТУП | 32 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН МЕТОДІВ ТА АЛГОРИТМІВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ (Огляд літератури) | 40 |
| 1.1. Рівні профілактики вродженої та спадкової патології і роль генетичного консультування | 41 |
| 1.2. Сучасні здобутки комплексної пренатальної діагностики | 47 |
| 1.3. Проблемні питання комплексної пренатальної діагностики – як підвищити ефективність | 55 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 64 |
| 2.1. Обсяг досліджень та організація пренатальної діагностики | 64 |
| 2.2. Інструментальні методи дослідження | 66 |
| 2.2.1. Ультразвукове дослідження | 66 |
| 2.2.2. Інвазивні маніпуляції | 80 |
| 2.3. Лабораторні методи дослідження | 81 |
| 2.3.1. Біохімічний скринінг | 81 |
| 2.3.2. Цитогенетичні дослідження | 82 |
| 2.4. Клінічні та генеалогічні методи дослідження | 84 |
| 2.5. Статистичні методи | 85 |
| РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕСТАЦІЙНОГО ТЕРМІНУ ТА НОЗОЛОГІЧНОЇ ФОРМИ ВАД РОЗВИТКУ | 86 |
| 3.1 Оцінка розподілу основних біометричних параметрів плода при нормальній вагітності | 96 |
| 3.2 Порівняльний аналіз частоти та спектру вроджених вад розвитку плода, виявлених при ультразвуковому дослідженні у різні гестаційні терміни | 94 |

| | |
|--|-----|
| 3.3 Особливості генетичного консультування і тактики пренатальної діагностики при виявленні вроджених вад розвитку плода (аналіз складних практичних випадків) | 107 |
| РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ, УЛЬТРАЗВУКОВІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛОДІВ З РІЗНОЮ ТОВЩИНОЮ КОМІРЦЕВОГО ПРОСТОРУ І ТРИМЕСТРУ У ВАГІТНИХ ГРУПИ ВИСОКОГО ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ | 119 |
| 4.1 Аналіз спектру хромосомних аномалій в матеріалі завмерлих вагітностей залежно від гестаційного терміну, статі ембріону та віку матері | 119 |
| 4.2 Клінічні та ультразвукові особливості плодів із різною товщиною комірцевого простору | 128 |
| 4.2.1. Хромосомна патологія у плодів зі збільшеним розміром комірцевим простором | 129 |
| 4.2.2. Вроджені вади серця у набряклих плодів із різною товщиною комірцевогпростору | 132 |
| 4.2.3. Спектр вродженої патології у плодів із нормальним каріотипом і потовщеним комірцевим простором | 137 |
| 4.2.4. Збільшений розмір комірцевого простору плода в поєднанні з іншими ехо-маркерами | 140 |
| 4.2.5. Оптимізований алгоритм комплексного пренатального обстеження вагітних у разі потовщеного розміру комірцевого простору плода | 144 |
| РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ | 156 |
| ВИСНОВКИ | 170 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 170 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 172 |
| ДОДАТКИ | 200 |
| Додаток А. | 200 |
| Додаток Б | 202 |
| Додаток В | 208 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

- Абс.ч. – абсолютне число
АІ – амніотичний індекс
КП – комірцевий простір
УЗД – ультразвукова діагностика
БПР – біпаріетальний розмір
ОГ - окружність голови
ДС – довжина стегнової кістки
ОЖ – окружність живота
МТП – маса тіла плода
КН – кістка носа
ХА – хромосомні аномалії
ВП - венозна протока
НПТ – неінвазивний пренатальний тест
КТР – куприково-тім'яний розмір
ФМП – фонд медицини плода
ВВР – вроджені вади розвитку
ВВС – вроджені вади серця
ВДК – вроджена діафрагмальна кила
ВШ – відношення шансів
ГК – грудна клітка
ГШ - гастрошизис
ДІ – довірчий інтервал
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ЗРП – затримка росту плода
ПД – пренатальна діагностика
ІПД – інвазивна пренатальна діагностика
КДК – кольорове доплерівське картування
МВВР – множинні вроджені вади розвитку

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЧС – передня черевна стінка

УЗ – ультразвукова

УЗД – ультразвукове дослідження

ХП – хромосомні патології

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

СЛА – стеноз легеневої артерії

ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки

НІПТ – неінвазивний пренатальний тест

FISH – fluorescence in situ hybridization

V-sign – характерний вигляд великих артерій з використанням кольорового доплера

M – середній показник

m – похибка середнього

n – кількість

ВСТУП

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку медицини профілактика вроджених вад розвитку (ВВР) і спадкових захворювань набуває істотного медичного і соціального значення у зв'язку зі зростанням відносного внеску цієї патології в структуру загальної захворюваності, смертності немовлят та дитячої інвалідності. За даними ВООЗ частота народження дітей з ВВР сягає 4–6 % від загальної кількості новонароджених[1]. Ще у 15 % дітей вади розвитку виявляють протягом перших 5–10 років життя і щорічно від ВВР у світі вмирає приблизно 2,7 млн дітей [2]. Поширеність ВВР в Україні стабільно висока, становить 23,5:1000 немовлят народжених живими і не має динаміки до суттєвого зниження, а малякова смертність у 20-30% зумовлена генетичною патологією [3-5].

Ці статистичні дані разом з глибокою демографічною кризою в країні та стрімким зниженням рівня народжуваності, підсиленими військовими діями, підкреслюють необхідність удосконалення методів діагностики та профілактики ВВР. Зважаючи, що приблизно 95% випадків вад розвитку не є успадкованими, а виникають як мутація *de novo*, найефективніший підходом на сьогодні є комплексна пренатальна діагностика, яка охоплює всю популяцію вагітних шляхом поєднання масових просівних (скринінгових) і спеціалізованих діагностичних обстежень зі сформованої групи високого генетичного ризику.

На сьогоднішній день проведено численні наукові дослідження, у ході яких визначено широкий спектр діагностично значущих ультразвукових, біохімічних та генетичних маркерів вродженої патології плода; розроблено методологію інструментальних ультразвукових досліджень, принципи оцінки особистого генетичного ризику вагітної за даними скринінгових тестувань [6-12]. Наразі до пренатальної діагностики залучено штучний інтелект [13]. Вважається, що при застосуванні сучасних методів пренатальної діагностики

можна виявити до 90% поширених вад розвитку і хромосомної анеуплоїдії [14,15,16]

Незважаючи на те, що основні принципи проведення пренатальної діагностики вже розроблені, йде постійне удосконалення окремих алгоритмів обстеження, пошук оптимальних схем і комбінацій різних методів (ультразвукових, генетичних, біохімічних), вивчення епідеміології та етіології ВВР, їхньої мані фестації в пренатальному періоді [17-18]. Водночас, невисока порівняно з іншими країнами ефективність допологових обстежень у нашій країні свідчить про необхідність продовження наукових досліджень в цьому напрямку, найважливіший з яких є вивчення міжпопуляційних відмінностей ультразвукових параметрів задля підвищення чутливості методу УЗД; визначення оптимальних показів для використання високоспеціалізованих методів генетичної лабораторної діагностики; обґрунтування оптимальних алгоритмів і комбінацій методів ранніх допологових обстежень, які б забезпечували оптимальний баланс між ступенем виявлення вродженої патології і економічною складовою.

Нагальна потреба підвищення ефективності допологової діагностики в Україні зумовили вибір даної теми наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота є частиною комплексних досліджень науково-дослідних робіт кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького: «Організація та управління інформаційними процесами моніторингу і контролю у медицині».(2018-2023 роки, № державної реєстрації 0119U100174), співвіконавцем якої є дисертант.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ФПДО ЛДМУ ім. Д.Галицького (протокол №04-10 від 20 жовтня 2020 року) та уточнена Вченою радою ФПДО ЛДМУ ім. Д.Галицького (протокол №07-23 від 24 жовтня 2023 року).

Мета дослідження: розробити оптимізований алгоритм пренатальних ультразвукових і генетичних досліджень у плодів із розширеним комірцевим простором для удосконалення ранньої допологової діагностики вроджених вад розвитку і хромосомної патології.

Завдання дослідження.

1.Обчислити регіональні нормативні значення основних біометричних параметрів плодів у II-III триместрах вагітності і порівняти їх із міжнародними загальноновживаними.

2.Оцінити діагностичні можливості пренатального УЗД залежно від терміну обстеження і нозологічних форм вроджених вад розвитку на вибірці вагітних Львівської області за 5-річний період.

3.Вивчити спектр хромосомних аномалій при ранніх завмерлих вагітностях залежно від гестаційного терміну і вікуматері.

4.Дослідити поширеність вродженої патології залежно від товщини комірцевого простору плода у I триместрі у вагітних групи високого генетичного ризику.

5.Проаналізувати нозологію вроджених вад розвитку хромосомної та нехромосомної етіології у плодів зі збільшеною товщиною комірцевого простору.

6. Обґрунтувати оптимізований алгоритм пренатальної діагностики для набряклих плодів із різною товщиною комірцевого простору.

Об'єкт дослідження: комплексна пренатальна діагностика, пренатальний скринінг, вроджені вади розвитку, хромосомна патологія.

Предмет дослідження: ультразвукові маркери, комірцевий простір, популяційний розподіл біометричних параметрів, частота і спектр вроджених вад розвитку, алгоритм обстеження, генетичне консультування.

Методи дослідження:

Клінічні, генеалогічні, ультразвукові, цитогенетичні, біохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна. У дисертаційному дослідженні вперше для популяційної вибірки Львівської області було обчислено нормативні значення основних біометричних параметрів плода у II-III триместрах вагітності і доведено, що вони не відрізняються від загальноновживаних у апаратах УЗД. Вперше в Україні оцінено діагностичні можливості сучасного УЗД і доведено, що для пренатальної ультразвукової діагностики у I триместрі вагітності доступно 30,3% вад розвитку плода, у II триместрі – 58,9%, у III триместрі вагітності – 10,8%.

Вперше визначено структуру діагностованих при УЗД вад розвитку плода залежно від гестаційного терміну та нозології і встановлено, що ВВР серцево-судинної системи мали найбільшу питому вагу у I-III триместрах вагітності (25,3%, 28,8%, 37,0%, відповідно).

Вперше визначено, що діагностична значущість товщини комірцевого простору плода як раннього ехо-маркеру широкого спектру вродженої патології плода складає 65,3%, а поширеність хромосомних порушень і вад розвитку значуще відрізняється залежно від розміру комірцевого простору (2,5-3,5) мм і $> 3,5$ мм. Вперше досліджено нозологічний спектр хромосомної патології і вад розвитку залежно від розміру КП плода і доведено, що ймовірність виявлення кардіальних аномалій була значуще вищою при збільшенні КП $> 3,5$ мм.

Вперше в Україні на підставі отриманих у дослідженні даних щодо частоти і спектру вродженої патології плода при потовщеному КП обґрунтовано оптимізований алгоритм ранньої пренатальної діагностики, що включає ехокардіографію серця плода у I триместрі вже при розмірі КП $\geq 2,5$ мм та інвазивні обстеження з адекватними генетичними методами в 11-13 тижнів.

Практичне значення. Отримані результати надали нових можливостей пренатальній діагностиці широкого спектру вроджених вад розвитку.

Обчислені регіональні нормативні дані ультразвукових параметрів і оптимізований алгоритм комплексного обстеження плодів з потовщеним

комірцевим простором використовуються в роботі акушерсько-гінекологічних і генетичних закладів Львівської області. В практику фахівців пренатальної діагностики впроваджено нові діагностичні методики для високоінформативного ультразвукового обстеження плодів із потовщеним комірцевим простором, вродженими вадами серця.

На дослідженнях про частоту і структуру вродженої патології плода у вагітних жінок у Львівській області сформовано базу даних родин з підвищеним генетичним ризиком, що буде сприяти покращенню ефективності пренатальної оцінки стану плодів від жінок цієї групи при наступних вагітностях.

Удосконалення якості ультразвукових досліджень, вибір оптимальної комбінації скринінгових і діагностичних тестів підвищили специфічність і чутливість пренатальної діагностики в Львівській області.

За матеріалами дисертаційної роботи підготовлені інформаційні листи, які впроваджені у практику роботи медичних закладів України; отримано патент на винахід.

Основні результати дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі променевої діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним закінченим науковим дослідженням, всі розділи якого написані особисто автором. Дисертантом спільно з науковими керівниками розроблено основні теоретичні і практичні положення роботи; самостійно визначено основний напрямок, мету і завдання дослідження; складено план виконання науково-дослідної роботи. Автор особисто проаналізувала вітчизняні та зарубіжні публікації з проблематики дисертаційної роботи, виконала патентно-інформаційний пошук. Самостійно або у складі консиліуму проводила ультразвукові дослідження вагітних жінок, що мали плоди з ВВР, збирала комп'ютерну базу даних та фото- і відео-архів випадків патології у плодів, обстежених у медичному центрі «ЕХОМЕД».

Автору належить ідея враховувати дослідження серця плода в I триместрі для розрахунку ризиків та при подальшому плануванні інвазивних чи неінвазивних дообстежень.

Автором самостійно проведено аналіз клінічних, інструментальних та лабораторних результатів дослідження, їхнє статистичне опрацювання. Узагальнення отриманих даних, написання всіх розділів роботи, формулювання висновків і практичних рекомендацій виконані автором самостійно.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачем напрацьовано фактичний матеріал, проаналізовано результати, сформульовано висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи було викладено на таких науково-практичних конференціях і конгресах: «Кардіохірургія плода та інші актуальні питання УЗД в акушерстві та гінекології. I-ша школа пре- та постнатальної діагностики вроджених вад розвитку». Наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Верес. 10; Київ; «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». Всеукр. міждисцип. наук.-практ. конф.; 2020 Лют. 27-28; Тернопіль; «Стратегія і тактика в медицині плода: найновіші підходи і їх практичне примінення». Форум по актуальних питаннях УЗД плода. соно ФОРУМ 4-5 липня 2020р; «Практичні питання, ведення вагітності при набряку плода (водяниці): відео-лекція». Training Platform. 2020. Черв. 05. Доступно: <https://webinar.ginekolog.dp.ua/?show=28>; «II-а Школа пре- та постнатальна діагностика: «Фетальна діагностика та постнатальна хірургічна корекція вроджених вад розвитку плода». Наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2022 Листоп. 3-4; Охматдит, Київ; «Роль УЗД в роботі лікаря акушер-гінеколога та репродуктолога». Training Platform medical center Dr. Nikolaev; 2022 Листоп. 19; Львів, Україна; Частота і структура хромосомної патології, що діагностується методами пренатальної діагностики. Modern Trends in the Development of Science and Technology; 2022 Sep 12-13; Debrecen, Hungary.

Debrecen; 2022. P. 84-9. Available from: <https://sciencon.mozellosite.com/>;
 Частота і структура хромосомної патології, що діагностується методами пренатальної діагностики; 2023 Верес. 20; First one group, Київ. БПР №5505493, реєстраційний номер: 2023-1011-5505493-10094. Ультразвукова діагностика плода. Від I триместру до народження. I триместр; 2023 Жовт. 16; First one group, Київ. БПР №5506693, реєстраційний номер: 2023-1011-5506693-100109; Ультразвукова діагностика плода. Від I триместру до народження. II триместр.; 2023 Груд. 05; First one group, Київ. БПР № 5508509, реєстраційний номер: 2023-1011-5508509-100200; 33-го Всесвітнього конгресу ISUOG з ультразвуку в акушерстві та гінекології. Семінар. Тематичне навчання: майстер-клас; 2023 Листоп. 14; МІДА, Київ. БПР № 5506989, реєстраційний номер: 2023-1011-5506989-926575; «Fetal Imaging and beyond». Симпозіум; 2022 Жовт. 15. Сертифікат № 151022-133; 33rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 2023 Жовт. 16-19; Сеул, Півд. Корея; 10 European CME credits (ECVEC`s) 9-th annual Conference @ Maternal Fetal Medicine; 2023 Квіт. 21-22. Сертифікат № 2122042023-12484; «Курс УЗД в гінекології» 2023 Квіт. 08; Львів, Україна. БПР № 5502392, реєстраційний номер № 2023-1011-5502392-925818;
 «Development, education, culture, integration trends in the modern world». XIV міжнар. наук.-практ. конф.; 2023 Квіт. 11-14; Осло, Норвегія. Осло; 2023. С. 215-220. <https://isg-konf.com/development-education-culture-integration-trends-in-the-modern-world>.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 друкованих праць: 8 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 7 у науково-практичних виданнях; 1 патент на корисну модель; 1 інформаційний лист; 1 методичні рекомендації; 3 тези у матеріалах вітчизняних та міжнародних зарубіжних конгресів.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 210 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, 2 розділи власних

досліджень, обговорення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації. Робота ілюстрована 55 рисунками та 13 таблицями. Список використаних джерел містить 211 найменувань, з них: 20 кирилицею, 191 – латиною/

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН МЕТОДІВ ТА АЛГОРИТМІВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ
(Огляд літератури)

Комплексна пренатальна діагностика ВВР, частота яких у світі складає приблизно 3-5% – це невід’ємна частина системи антенатальної допомоги, що поєднує клініко-діагностичні, інструментальні та лабораторні методи. Численні науково-практичні дослідження з даного питання з’ясували всі питання: щодо ультразвуку, то які терміни і протоколи оптимальні, які підходи до сканування і ехо-ознаки слід використовувати [19-23]. Також інформативність біохімічних маркерів відома, так само як їхня динаміка при тій чи іншій патології у плода [24-27]. Принципи розрахунку індивідуального ризику жінки на підставі ультразвукового та біохімічного скринінгу були розроблені ще у 80-х роках минулого сторіччя, і наразі в тій чи іншій модифікації закладені у всі комп’ютерні програми [28]. Інвазивні маніпуляції, які використовуються в практиці з кінця 60-х років, наразі є сталим методом із давно визначеним відсотком ускладнень [29-31]. З’явився метод неінвазивного пренатального тестування (НІПТ), який набуває все більшого поширення у всьому світі і позиціонується навіть як заміна традиційному біохімічному скринінгу в майбутньому [32-35]. Досягнення молекулярної генетики розширили діагностичні можливості у плані виявлення рідкісних хромосомних аномалій та генетичних синдромів [36-38].

Незважаючи на такі вражаючі досягнення, постає питання - чому в одних країнах ефективність пренатальної діагностики висока, а в інших результативність допологових обстежень низька. Відповідь наступна – має бути обрана оптимальна стратегія пренатальної діагностики в цілому, і окремих її складових, яка б відповідала національним потребам/реаліям і забезпечувала оптимальний баланс між ефективністю та економічністю такої програми. Вибір таких алгоритмів пренатальної діагностики має ґрунтуватися

на принципах доказової медицини, надбаннях світової наукової думки і на вирішенні актуальних науково-практичних питань. Зважаючи, що пренатальна діагностика є складною системою, де мають органічно поєднуватися інструментальні та лабораторні методи, медико-генетичне консультування родин, проведено аналітичний огляд сучасної літератури з даної проблематики.

1.1. Рівні профілактики вродженої та спадкової патології і роль генетичного консультування

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. Профілактика вродженої та спадкової патології є на сьогодні основним шляхом зниження генетичного тягаря в популяції, і вона ділиться на три рівні. Преконцепційна (первинна) профілактика проводиться до вагітності і включає: санацію сім'ї при планованій вагітності; обстеження майбутніх батьків на статус носія моногенних спадкових захворювань та хромосомних аберацій; генетичне обстеження родин з обтяженим репродуктивним анамнезом; заходи щодо зменшення рівня дії керованих чинників довкілля. Пренатальна діагностика вродженої і спадкової патології плода (вторинна профілактика) забезпечує виявлення, в першу чергу, плодів, що мають несумісні з життям ушкодження. Третинну профілактику вродженої та спадковою патології складають масові скринуючі і селективні програми обстежень для новонароджених, що дають можливість виявити деякі курабельні орфанні спадкові захворювання і забезпечити своєчасну адекватну медичну допомогу для запобігання розвитку тяжких клінічних проявів захворювання [39-41].

Що важливо враховувати на етапі первинної профілактики? За даними ВООЗ, приблизно 50% усіх вроджених аномалій не можуть бути пов'язані з конкретною причиною [42]. Однак є деякі відомі фактори ризику, які

включають соціально-економічні фактори, причому приблизно 94% важких вроджених вад спостерігаються в країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Це пов'язано з тим, що матері більш сприйнятливі до недостатнього харчування з макроелементами та мікроелементами, а також можуть мати підвищений вплив агентів, які викликають або збільшують частоту аномалій внутрішньоутробного розвитку, особливо інфекції та алкоголю. Іншими відомими факторами є генетичні та екологічні [43,44]. Це підтверджено дослідженням, проведеним у Танзанії, яке показало значний зв'язок між вродженими аномаліями та відсутністю періконцепційного використання фолієвої кислоти, віком матері понад 35 років, впливом забруднюючих речовин і високим порядком народження [45]. Також було встановлено, що жінки з аномаліями матки належать до групи ризику щодо певних вроджених вад. Зокрема, в одному дослідженні ризик виникнення деяких специфічних дефектів, таких як гіпоплазія носа, омфалоцеле, дефіцит кінцівок, тератоми та аненцефалія, був у чотири рази вищий серед нащадків матерів із дворогою маткою [46].

Якщо проаналізувати окремо структуру встановлених причини виникнення ВВР, то близько 5% з них 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, в які було залучено 1148 медичних закладів із 22 країн світу, близько 85% жінок протягом вагітності приймають в середньому близько 3 лікарських засобів: антибактеріальні, протианемічні та анальгетики [47]. У ході періконцепційного генетичного консультування у випадку потенційних тератогенних впливів на організм жінки, слід враховувати, що чинниками, які 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). Преконцепційна профілактика полягає у клінічному обстеженні подружжя, санації хронічних вогнищ інфекції, виявленні ендокринних порушень, хвороб подружжя, дослідженні генеалогічного анамнезу 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 [48,49]. Дефекти нервової трубки (spina bifida та аненцефалія) є одними із найсерйозніших вроджених вад. Так, 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 ЦНС [50]. У 1964 році в журналі Lancet було надруковано результати дослідження, що проводилося в Ліверпулі, в якому з 98 жінок, що дали життя дітям з дефектами ЦНС, у 54 було встановлено порушення метаболізму фолієвої кислоти [51,52]. Це дослідження дало поштовх для запровадження дієвої масової преконцепційної профілактики таких вад за допомогою фолієвої кислоти, і навіть державних програм у багатьох країнах світу по фортифікації борошна фолієвою кислотою [53, 54].

На етапі вторинної профілактики (власне пренатальної діагностики) для діагностики ВВР практично всюди впроваджено масовий ультразвуковий та біохімічний скринінги, застосовуються діагностичні обстеження в сформованих за результатами скринінгу групах високого ризику. Інвазивні дослідження рекомендуються за низкою показань, які включають вік жінки, обтяжений генетичний анамнез, високий ризик за даними скринінгу, виявлені при УЗД вади розвитку плода [55, 56]. Проте, слід зазначити, що показання для інвазивних обстежень варіюють у різних країнах світу [57-59]. У будь-якому випадку, призначення інвазивної діагностики потребує ретельного генетичного консультування, персоналізованого підходу в кожній конкретній ситуації. Дуже актуальним трендом наукових досліджень є розробка нових

методичних підходів до ранньої ультразвукової діагностики в I триместрі вагітності, що має беззаперечні переваги [60-64].

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, та інших потенційних сироваткових маркерів [65, 66]. Останнім часом широко застосовуються методи фетоскопії та ембріоскопії як із діагностичною, так і з лікувальною метою. Ці методи використовуються не лише для пренатальної діагностики, а й для фетальної терапії та хірургії (внутрішньоутробна трансплантація гемопоетичних 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) [67-70].

Сучасний рівень розвитку медицини у розвинутих країнах дає можливість досягти 90% виживання всіх новонароджених з ВВР протягом 5 років, але низка нозологій становлять велику медичну, соціальну, економічну проблему. Тому пошук шляхів підвищення ефективності пренатальної діагностики, особливо у сім'ях з обтяженим репродуктивним анамнезом та прекоцепційної профілактики вад розвитку, здійснюється науковцями багатьох країн [71, 72]. ВВР можуть бути зумовлені хромосомними, генними, геномними мутаціями, і у багатьох випадках виникають внаслідок нових молекулярних станів гена чи геному. Решта успадковуються за різним типом від батьків. Молекулярна природа мутацій, незалежно від їхнього походження, може бути зумовлена заміною основ, делеціями, вставками або перестановки нуклеотидів всередині гена, зсувом рамки зчитування, накопичення повторів тринуклеотидів [73]. Частка хромосомних і геномних мутацій досить велика. Так, за даними Mueller такі порушення є у третини всіх двотижневих зародків [74]. Більша частина з них гине внутрішньоутробно, переважно у першому триместрі вагітності.

Частоту хромосомної патології у новонароджених встановлено достатньо повно. Цьому сприяли безвибіркові цитогенетичні дослідження всіх живонароджених у ряді лабораторій США, Канади, Данії і Шотландії [75]. Так, із 54749 обстежених дітей, хромосомні аномалії були встановлені у 330, але у частині випадків це були збалансовані перебудови, які не можуть розцінюватися як хромосомні хвороби. Загальне число новонароджених з хромосомним дизбалансом в обстеженій у даній роботі вибірці склало 0,34% [75].

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 приблизно із частотою 1:200 [75]. Слід також зауважити, що велика кількість вагітностей, які закінчилися завмираннями та викиднями у першому триместрі мають зародки із хромосомною патологією [76]. За даними авторів, які у 1999-2005 рр. проводили дослідження на базі Корнельського університету у Нью-Йорку, хромосомні аномалії включали порушення уїлькості хромосом (анеуплоїдією хромосом 16, 18, 22, 9, 18, 13, 21, X), поліплоїдію, а також інші патологічні каріотиби у матеріалах досліджень 149 викиднів та завмерлих вагітностей у I триместрі [76].

Дослідження щодо епідеміології вад розвитку, які є підґрунтям для розробки ефективних програм їхнього попередження, продовжуються постійно у різних популяціях. Так, група авторів HassanS. et al (2023) проаналізувала структуру ВВР серед 214 новонароджених з вродженими вадами [77]. Найчастіше зустрічаються аномалії нервової системи (36,91%), опорно-рухового апарату (33,64%), шлунково-кишкового тракту (14 %), сечостатевої системи (7,94%), голови та шиї (2,33 %). Найпоширенішими вадами ЦНС у їхній вибірці були аномалії головного мозку, хребта, спинного мозку та аненцефалія.

В Україні поширеність ВВР у середині 2000-х років детально вивчалася Галаган В.О. [78]. Було встановлено, що 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 – $27,82 \pm 1,93\%$). Окремо, частота генетичних порушень серед самовільних викиднів дорівнювала $61,14 \pm 0,81\%$. За походженням, вроджена патологія серед живонароджених була наступна: $13,15\%$ – генна патологія ($7,89\%$ – автосомно-домінантна, $5,26\%$ – автосомно-рецесивна), $19,74\%$ – хромосомна; $32,89\%$ – мультифакторна 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.

Ситуація з поширеністю вад розвитку в цілому по країні дещо покращилася перед початком війни. Так, Омельченко Т.М. та ін. проаналізували вроджені вади розвитку серед живонароджених України та їхній внесок в дитячу інвалідність у зрізі 2019 року [79]. Частота ВВР в Україні склала $23,47 \pm 0,28\%$ коливанням в межах областей. Це більше, ніж в Європейських країнах за даними EUROCAT [79]. Крім того, ВВР залишилися головними причинами в структурі інвалідності дітей – це $30,02 \pm 0,11\%$ (в т.ч. первинної $22,72 \pm 0,33\%$). Автори чітко наголошують, що профілактичний напрям системи охорони здоров'я, принаймні, в розрізі генетичної патології, для держави є не тільки соціальною, а й економічною необхідністю.

Як може вплинути пренатальна діагностика на частоту вродженої патології в популяції? У цьому зв'язку цікавими є дослідження про взаємозв'язок пренатальної діагностики, переривання вагітності та рівня дитячої смертності у Канаді протягом 1991-1998 рр. [80]. У ті роки рівень дитячої смертності коливався між 6.4 і 6.1 на 1000 живонароджених між 1991 і 1995. Потім знижувався до 5.4 на 1000 в 1996 і 5.5 на 1000 у 1997. Частота малякової смертності від вроджених 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 автори роблять

висновок, що зростання частоти пренатально діагностованих вад приводить до суттєвого зниження загальної дитячої смертності. Слід відмітити, що це був навіть не етап сучасної пренатальної діагностики, а тільки скринінг II триместру.

У 2006 році проведено ретроспективне дослідження ефективності пренатальної діагностики у Великобританії з 1985 по 2000 рр. [81]. Аналізували випадки всіх 573471 народжених дітей у терміні гестації 24 тижні та перервані вагітності. Вибірка була поділена на чотирирічні періоди, аналізувалися вади, діагностовано пренатально, та виявлені протягом першого року життя. У даному дослідженні показано, що 90% випадків аненцефалії і вад передньої черевної стінки діагностуються до народження, а діафрагмальні кили, обструкції жовчовивідних шляхів та скелетні аномалії - у 70%. Частка перерваних вагітностей зросла із 23 до 47 на 10000 зареєстрованих народжень.

Таким чином, великий внесок ВВР в такі кризові показники, як дитяча захворюваність, інвалідність та смертність, визначає необхідність проведення ефективної первинної та вторинної профілактики ВВР, удосконалення методів і алгоритмів пренатальної діагностики, що потребує відповідних наукових досліджень. Вкрай необхідним є проведення даних заходів і адекватного генетичного консультування на прекоцепційному та пренатальному етапах 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 [82].

1.2. Методи комплексної пренатальної діагностики – сучасні здобутки

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 – відбір жінок до груп високого генетичного ризику для подальшого поглибленого діагностичного обстеження. Важливим

етапом перед початком будь-якого пренатального обстеження є передтестове консультування, яке проводиться відповідальним лікарем (акушером-гінекологом) і має за мету повністю інформувати вагітну щодо можливостей і завдань майбутньої допологової діагностики. При цьому вже на рівні жіночих консультацій вагітна може одержати інформацію про те, чи належить вона до групи високого ризику народження дитини із вродженою чи спадковою патологією за анамнестичними даними або родинним анамнезом.

Неінвазивні методи ПД застосовуються масово (безвибірково) і включають: трикратне ультразвукове обстеження із обов'язковою оцінкою ультразвукових маркерів хромосомної та генетичної патології (КП, розмір КН у I триместрі; товщина шийної складки, співвідношення довжини стегнової кістки до біпаріетального розміру та інші у II триместрі). Терміни проведення УЗД при нормальній вагітності визначені у вітчизняній нормативній базі – 11-13 тижнів, 18-21 тиждень, 32-34 тижні [83]. Другим масовим скринінговим методом є біохімічний скринінг маркерів сироватки крові вагітної (РАРР-білок, β ХГ у I триместрі та α FP, β ХГ, некон'югований естріол у II триместрі).

За результатами неінвазивної ПД (пренатального скринінгу) вирішується питання доцільності проведення уточнюючих діагностичних обстежень – інвазивних та інструментальних. Щодо інструментальних, то наразі в клінічній практиці активно використовується метод пренатального МРТ. Цікавими є публікації про ефективне застосування ядерно-магнітного резонансу для діагностики ВВР нервової трубки (дефектів спинно-мозкового каналу, мозкових структур, агенезії мозолистого тіла [84-86], патології плаценти (placentaacreta) [87], а також деяких моногенних хвороб.

Але основним діагностичним методом пренатальної діагностики є інвазивні маніпуляції з наступними широким спектром генетичних лабораторних аналізів у взятому матеріалі плода. Добре відомо, що 80-85% інвазивних втручань з метою ПД наразі проводяться у жінок саме з групи високого ризику за даними скринінгів [89,90]. У цей час проблема надійної

цитогенетичної діагностики плода вирішена. Широко застосовуються хоріонбіопсія, біопсія плаценти, амніоцентез, кордоцентез.

Цікавим для подальшого порівняння є ранній аналіз великої бази даних 19 реєстрів ВВР серед 11 Європейських країн, який проводився для оцінки ефективності застосування ультразвукових маркерів для пренатальної діагностики хромосомних хвороб [91]. Це дослідження виконувалося за період 1996-1998 рр. і включало 1738 випадків хромосомних аномалій серед 664340 новонароджених, мертвонароджених та перерваних вагітностей, незалежно від віку матері. Найчастіше зустрічався синдром Дауна ($n=1050$), трисомія хромосоми 18 ($n=191$), синдром Тернера ($n=125$), трисомія хромосоми 13 ($n=86$), триплоїдія ($n=56$). Ультразвукові маркери з відхиленнями були у 37,7% із обстежуваних, серед яких у 28,6% жінок після дообстежень (в т. ч. інвазивних) було виявлено різну патологію плода. Ехографічні маркери були малоінформативні для синдрому Клайнфельтера (зустрічалися тільки у 5,7% випадків цього синдрому), та високоінформативні для триплоїдії (78,6% випадків). Чутливість ультразвуку для синдрому Дауна склала тільки 26,4%. У 75,9% випадків вагітності були перервані, 655 випадків хромосомних аномалій серед 1738 були виявлені завдяки ультразвуковому скринінгу [91].

Але за останні 50 років скринінг хромосомних захворювань і вад розвитку зазнав низку суттєвих змін, що було зумовлено у тому числі і розвитком нових технологій. Хоча скринінг на основі тільки віку матері був стандартом у 1970-х і 80-х роках, далі його у 1990-х роках замінили біохімічні тести, такі як потрійний тест α FP, β XГ та естріол [92,93]. Затвердився новий метод пренатального скринінгу, заснований не тільки на материнському віці, але й на вимірюванні концентрацій різних фетоплацентарних продуктів у материнській сироватці. Такий підхід виявився більш ефективним, ніж використання одного материнського віку, тому що при тій же кількості необхідних інвазивних втручань (приблизно 5%) стало можливим виявити до 65% плодів з розповсюдженими хромосомними патологіями [94-96].

Відповідно до накопичення все більшого досвіду пренатального скринінгу II триместру стали чітко виступати недоліки такої програми. По-перше, пізнє встановлення діагнозу. При традиційних строках проведення скринінгового тестування (15-20 тижнів) і наступному інвазивному обстеженні остаточний цитогенетичний пренатальний діагноз можна отримати не раніше 21 тижня. Переривання вагітності у такому терміні пов'язане як морально-етичними, так і з медичними проблемами. По-друге, недостатні чутливість б/х маркерів 2 триместру для виявлення хромосомної патології специфічність (ступінь виявлення трисомії 21 за даними біохімії II триместру не перевищує 65-70%, кількість хибно-позитивних результатів до 8%, хибно-негативних – 30%) [97-98]. Нагальною потребою стала розробка більш ранніх і ефективних скринінгових програм.

Інтенсивні дослідження з цієї проблеми, які підняли пренатальний скринінг на якісно новий рівень завдяки розробці програми комбінованого скринінгу I триместру, проводилися на початку 90-х років. Величезний внесок зробила група англійських дослідників на чолі з К.Н. Nicolaides., які у 1992 році повідомили, що збільшення розміру КП плода у I триместрі вагітності є специфічною ознакою для розповсюджених хромосомних анеуплоїдій, перш за все трисомії 21 [99]. На підставі ретроспективного аналізу каріотипів 827 плодів автори встановили, що ймовірність хромосомної патології зростала пропорційно розміру КП - товщина КП $\geq 2,5$ мм спостерігалася у 75% плодів з синдромом Дауна при частоті хибно-позитивних результатів 4,1%. Дослідники обґрунтували необхідність включення цього параметру до рутинного ультразвукового обстеження у I триместрі.

До сьогодні, незважаючи на бурхливий розвиток ультразвукових технологій, товщина КП залишається одним з найінформативніших ранніх пренатальних маркерів ВВР плода, анеуплоїдій та інших патологічних станів, точна оцінка якого і адекватна інтерпретація мають важливе клінічне значення.

Так, з даними дослідження Socolovetal., за 10-річний період спостереження серед 71 плода із збільшеним КП у 22% випадків спостерігали анеуплоїдії хромосом: трисомію 21 – у 18% випадків, трисомію 18 – у 2%, триплоїдію – у 2% [100]. Більш масштабний аналіз було виконано Chen et al. у 2019 році [101]. Серед 374 плодів із збільшенням КП хромосомні аномалії були виявлені у 29,1%. Усі плоди були розділені на чотири групи в залежності від товщини КП: 1) між 2,5-3,4 мм, 2) 3,5-4,4 мм, 3) 4,5-5,4 мм і 4) $\geq 5,5$ мм, і в межах цих груп частота ХП варіювала і становила 22,8%; 22,0%; 34,5%; і 56,4%, відповідно. Існувала значна різниця в кількості ХП між групами з різною товщиною КП, і ступінь товщини позитивно корелював із ХП ($r = 0,208$, $P < 0,05$). Автори стверджують, що в плодів зі збільшеним розміром КП спостерігається більша частота ХП, структурних вад розвитку та несприятливих наслідків вагітності. Частота виявлення ХП у плодів із потовщеним КП в поєднанні з діагностованими при УЗД іншими порушеннями/вадами розвитку була вищою, ніж у випадках ізольованого потовщення КП.

Поширеність ХП і несприятливих результатів вагітності експоненціально збільшується з товщиною КП. Наприклад, у разі шийної кістозної гігроми (як найвищої стадії розширення комірцевого простору плода) вади розвитку і хромосомна патологія діагностуються майже в 50-80% випадків [102]. Кістозна гідрома – це вада розвитку, що характеризується наявністю аномального нагромадження рідини в місцях скупчення лімфатичних вен у межах шиї, середостіння, живота і пахвової ділянки плода. Загальна частота виникнення цієї патології становить приблизно 1/1000-6000 пологів і 1/750 спонтанних абортів [103].

Після впровадження в клінічну практику сучасного лабораторного генетичного методу – хромосомного мікроматричного аналізу (microarray), з допомогою якого діагностують мікроструктурні хромосомні аберації, виявлення ХП у плодів з ізольованим потовщенням КП у I триместрі збільшилася у середньому на 5%, порівняно з традиційним каріотипуванням

[104]. Але навіть при нормальному результаті *microarray*, у групі плодів з ізольованою збільшеною товщиною КП на 28,8% було підвищено ризик наявності супутніх ВВР або внутрішньоутробної загибелі [105].

Таким чином, не викликає жодного сумніву, що розмір КП плодів у I триместрі вагітності є високоінформативним ехографічним маркером широкого спектру вроджених патологій плода, тому він став обов'язковим ультразвуковим параметром у протоколах раннього УЗД.

Точність оцінки КП залежить від дотримання методики його вимірювання. Вимірювання товщини КП проводиться під час першого УЗ-скринінгу при куприково-тім'яному розмірі (КТР) плода 45-84 мм згідно зі стандартами, запропонованими Фондом медицини плода (FMF), і вимагає точного сагітального зрізу [106]. В I триместрі набряк потилиці діагностують, як потовщений КП, або ж у II триместрі, як збільшення товщини потиличної складки [107]. Як окрему групу виділяють плоди із розміром КП між 95-м перцентилем для відповідного терміну вагітності та фіксованим значенням 3,5 мм – саме це значення є 99-м перцентилем для будь-якого гестаційного терміну, згідно рекомендацій FMF (<https://courses.fetalmedicine>). Слід зазначити, що значна кількість таких плодів теж може бути включена до групи високого генетичного ризику, де в подальшому необхідні додаткові інвазійні або інші обстеження. Збільшення товщини КП >99 перцентилля ($\geq 3,5$ мм) виявляють приблизно в 1% вагітностей. Проте, візуалізація цього маркеру не є однозначним синонімом наявності патології у плода, частина таких плодів мають нормальний каріотип, і успішність завершення вагітності залежить від наявності/відсутності супутніх аномалій розвитку, що візуалізуються при УЗД [108, 109].

Отже, алгоритм подальшої пренатальної діагностики у разі виявлення при ехографії потовщення розміру КП включає, насамперед, ретельне анатомічне ультразвукове сканування плода на наявність поєднаних системних аномалій або інших мінорних ехо-маркерів.

Другим за рейтингом мінорним ехо-маркером є КН плода. Дослідження профілю плода на відсутність або гіпоплазію носової кістки використовується в 11-14 тижнів при УЗ-скринінгу на анеуплоїдію, зокрема, трисомію хромосоми 21 з 2001 року [110, 111]. Групою дослідників FMF на підставі досліджень 15 822 плодів було встановлено, що КН відсутня у 60-70% плодів з трисомією хромосоми 21 і 1,4% нормальних плодів на терміні 11-14 тижнів розвитку. Антропометричні дослідження показали, що глибина носового кореня в 50% випадків синдрому Дауна аномально мала [112]. Згідно з оригінальними дослідженнями, відсутність КН було виявлено у 73% плодів з трисомією 21 і лише у 0,5% плодів із нормальним каріотипом.

Таким чином, відсутність КН або її гіпоплазія є одним із сонографічних маркерів, які допомагають діагностувати хромосомні порушення та генетичні синдроми, які супроводжуються лицьовими дизморфіями. Включення оцінки КН плода до УЗ-скринінгу в I триместрі і врахування цього параметру при розрахунку індивідуального генетичного ризику жінки може призвести до значного зменшення потреби в зайвих інвазійних втручаннях. Консолідована думка провідних світових експертів з медицини плода - комплексна сумарна оцінка товщини КП, віку матері, даних біохімічного скринінгу сироватки крові вагітної та дослідження профілю плода на наявність або відсутність КН може підвищити ефективність детекції синдрому Дауна до 97% з рівнем хибнопозитивних результатів 5% [113, 114].

Ще одним інформативним раннім ехографічним маркером анеуплоїдії та аномалій розвитку плода в I триместрі вважають патологію венозної протоки (ВП) (ductus venosus blood flow), особливо в поєднанні з іншими ультразвуковими показниками [115]. Визначення патології ВП є особливо необхідним при підозрі на моносомію хромосоми X, для якої ця ознака є специфічною, а також для диференціації цієї ХП від іншої анеуплоїдії хромосом у випадках із плодами з потовщеним КП. Однак, слід підкреслити, що за даними літератури патологія ВП, як ізольована вада, все ж є недостатнім показником для виявлення анеуплоїдії [116,117].

Паралельно із пошуком ефективних ранніх ультразвукових ознак вродженої патології проводилися дослідження з біохімічного скринінгу I триместру. У 1991 році В. Brambati et al. встановили, що концентрація асоційованого з вагітністю білка плазми РАРР-А різко знижена в материнській сироватці у 8-12 тижнів при синдромі Дауна у плода [118]. Зниження рівня РАРР-А при трисомії 21, трисомії 18, трисомії 13 було підтверджено у подальших ретроспективних дослідженнях [119-121]. Другим раннім біохімічним маркером стала вільна β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну ($f\beta$ -ХГ), динаміка змін якого була такою ж, як і у II триместрі [122, 123]. Зміна рівнів РАРР-А і $f\beta$ -ХГ спостерігалася близько у 73% плодів з хромосомними аномаліями і за ступенем інформативності наближалася до збільшення розміру КП.

Після низки „пілотних” досліджень в Великобританії, США, Нідерландах [124-126] з початку 2000-х років було остаточно започатковано ранній пренатальний скринінг I триместру, який включав поєднане проведення ультразвукового і біохімічного обстеження між 11+0 і 13+6 тижнями вагітності і оцінку індивідуального генетичного ризику на підставі віку вагітної, розміру КП плода/додаткових ехо-маркерів, рівнів б/х маркерів РАРР-А і $f\beta$ -ХГ. Ступінь виявлення хромосомної патології у середньому складав 85-90%, частота хибнопозитивних результатів 3-5%, що суттєво перевищує такі показники для скринінгу у 2 триместрі вагітності.

Але не менш важливим завданням пренатального скринінгу I триместру є рання діагностика вад розвитку систем та органів плода нехромосомної етіології, які становлять велику частку у структурі причин дитячої смертності та інвалідності. Рання диференційна ультразвукова діагностика в 11+0-13+6 тижнів вагітності, включаючи вивчення детальної анатомії плода, оцінку КП, аналіз плодової та материнської гемодинаміки, допомагає визначити подальший напрямок пренатального моніторингу. Сучасні стандарти раннього УЗД детально наведені у клінічних протоколах та рекомендаціях Fetal Medicine Foundation (FMF), International Society of Ultrasound in Obstetrics and

Gynecology (ISUOG) та наказу МОЗ «України» «Нормальна вагітність» [83, 127-129].

1.3. Проблемні питання комплексної пренатальної діагностики – як підвищити ефективність

Ультразвукова анатомічна оцінка плода дає можливість діагностувати цілу низку вад розвитку плода. Sigelaki et al [130] на підставі обстеження 45191 вагітної жінки розділили ВВР на три категорії, залежно від можливості ранньої ехографічної візуалізації. Вади, які повинні бути діагностовані завжди у I триместрі - аненцефалія/екзенцефалія, голопрозенцефалія, омфалоцеле, гастрошизис, аномалії стовбура тіла, мегацистик. Вади, які можуть бути діагностовані у I триместрі - аномалії кистей і стоп, діафрагмальна кила, летальні скелетні дисплазії, важкі вади серця, spinabifida aperta, лицьові розщілини. Вади, які майже недоступні для ранньої ультразвукової діагностики – мікроцефалія, аномалії мозолистого тіла, вентрикуломегалія, пухлини, кисти яєчників, вади легенів, гастроінтестинальні обструкції. За даними цих авторів, у I триместрі вдалося виявити до 44% тяжких вад розвитку. У більш пізньому мета-аналізі 19 досліджень, що включали 78000 вагітних жінок, сумарний ступінь раннього виявлення ВВР склав 51% [131].

Діагностичні можливості раннього ультразвуку розширилися після появи ранніх ехо-маркерів відкритої спинномозкової кили інтракраніального простору, стовбура мозку, поєднана чутливість яких складає 53,5%, специфічність 99,7% [132, 133]. Такі ж успіхи досягнуто і для ранньої діагностики вроджених вад серця, де поєднання розширеного КП з трикуспідальною регургітацією та/або порушенням кровоплином у венозній протоці дають можливість запідозрити до 57,6% тяжких кардіальних аномалій [134]. А імплементація до протоколів раннього УЗД 4-камерного зрізу серця і зрізу через три судини ще більше підвищують діагностичний потенціал ехографії у виявленні вад серця плода.

Дійсно, за даними FMF, потовщений КП часто асоціюється з аномаліями різних систем у плода, зокрема, серцево-судинної, сечовидільної, кістково-суглобової та іншими, а також із гіпопротеїнемією (<https://courses.fetalmedicine>). Вади серця серед них являють одну з найбільших проблем, оскільки наразі складають 25% від усіх зареєстрованих ВВР [135]. Складність становить той факт, що близько 50% кардіальних аномалій припадає на складні ВВР серця, при яких надання спеціалізованої медичної допомоги необхідно в перші дні, місяці, а часом і години життя дитини. В цілому, вади серця є найпоширенішими формами вроджених вад і трапляються у 3-8/1000 плодів. На даний час, лише 15-30% ВВР серця у новонароджених виявляється пренатально. У цьому зв'язку, визначення товщини КП і патології ВП є інформативними методами виявлення серцевих аномалій у плодів без ХП. Літературні дані свідчать, що захворюваність на складні ВВР серця чітко корелює зі збільшенням розміру КП [136-138]. Патологію венозної протоки під час скорочення передсердь спостерігали можна спостерігати у 61,5% плодів без ХП із вадами серця за даними E TimmermanSally-Annetal [139]. Однак, оптимальний алгоритм діагностики кардіальних аномалій у рамках скринінгу 1 триместру дискутується і потребує подальших досліджень.

Так, група дослідників із Словенії провели дослідження щодо ПД важкої комбінованої патології серця (стеноз легеневої артерії із дефектом міжшлуночкової перетинки СЛА-ДМШ), включаючи інвазивні методи дообстеження (цитогенетичні та молекулярно-генетичні) [140]. У 19 із 21 випадків достовірно діагностовано СЛА-ДМШ із різними варіантами основного стовбуру чи гілок (90%), із постнатальною чи патанатомічною верифікацією. Анеуплодії виявлені у 4/25 (16%) досліджуваних випадків та шляхом флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) ідентифікована делеція 22q11.2 у 6/23(26%) пацієнтів. 5/27(19%) пацієнтів мали вади інших органів та систем, 11 вагітностей було перервано, 11/16 новонароджених вижили у неонатальному періоді.

Але незважаючи на велике різноманіття ультразвукових параметрів, що використовуються в ультразвуковій діагностиці, основним скринінговим ехо-маркером 1-го триместру залишається КП, альтернативи якому на сьогоднішній день так і не з'явилося. Один КП, або в поєднанні з іншими трьома ехо-маркерами, змінюється при широкому спектрі патологічних станів – хромосомних та генних синдромах, вадах органів та систем плода, ускладненнях монохоріальної двійні, мертвонародженнях.

Важливою також є і верифікація пренатального діагнозу. Так група авторів протягом 43 місяців порівнювала дані пренатальної діагностики та автопсій [141]. Із 76 перерваних вагітностей за цей період у 25 випадках була хромосомна патологія, у 36 - морфологічні аномалії розвитку, у 15 - інші акушерські ситуації. Повне співпадіння пре- і постнатальних діагнозів підтверджено у 61,1% випадків, жодного неспівпадіння діагнозів у даному дослідженні не зафіксовано. У 38,9% дані ПД доповнилися на автопсії, але основний діагноз співпадав. Отже, сучасні методи пренатальної діагностики є ефективним дієвим засобом профілактики тяжких вроджених вад розвитку плода.

Останні 8 років в пренатальній діагностиці відзначилися впровадженням ще одного новітнього скринінгового методу (додатково до традиційних ультразвуку та біохімії). Це аналіз позаклітинної ДНК (пкДНК) в материнській крові або скорочено неінвазивний пренатальний тест НІПТ [142-145]. Джерелом пкДНК плода є клітини трофобласту, які вільно знаходяться у крові вагітної жінки. За допомогою сучасних молекулярно-генетичних методів стало можливим відділити фетальну ДНК від материнської, і далі дослідити її на найпоширеніші числові порушення хромосом – насамперед, трисомії хромосом 21, 18, 13, X, Y. Через явище плацентарного мозаїцизму, що зустрічається в природі приблизно у 2% і зумовлює неспівпадіння істинного каріотипу плода і каріотипу плаценти, будь-який НІПТ-тест є скринінговим і видається у вигляді ризику. У разі позитивного результату (високий ризик) обов'язково проводиться верифікація діагнозу шляхом інвазивної діагностики

(амніоцентез). Проте, НППТ-тести на сьогодні є найчутливіші і специфічними для оцінки ризику групи хромосомної анеуплоїдії – для трисомії 21 чутливість складає приблизно 99,5% з мінімальним числом хибно-позитивних результатів 0,1% [146, 147].

Широке впровадження НППТ у багатьох країнах світу викриває низку проблемних питань щодо цього тесту. Так, у більшості ранніх і більш пізніх мета-аналізів дуже висока ефективність скринінгу поширеної хромосомної анеуплоїдії на основі позаклітинної ДНК у крові матері була показана у жінок із вже наявним високим/проміжним індивідуальним ризиком, визначеним за результатами традиційного комбінованого скринінгу 1-го триместру [148, 149]. Однак, біваріантний мета-аналіз Taylor-Phillips S. Et al у 2016 році показав, що показники ефективності суттєво відрізняються у загальній популяції вагітних жінок порівняно з групою ризику [150]. Отже, якби НППТ став масовим скринінгом першого ряду, це дало б можливість б діагностувати не більше 95,9% випадків трисомії 21, 86,5% випадків трисомії 18 і 77,5% - трисомії 13. А ці показники вже зовсім співставні із наведеними раніше даними по традиційному комбінованому скринінгу 1-го триместру, а для трисомій 18/13 він, навіть, ефективніший. Об'єктивно, суттєво відрізняються кількість хибно-позитивних результатів (набагато менша при НППТ - 0,1-0,2% проти 3%) і позитивна прогностична цінність (набагато більша при НППТ).

Канадські експерти у своєму дослідженні встановили, що порівняно з традиційним пренатальним скринінгом, неінвазивний ДНК-тест виявив більше плодів з поширеною хромосомною патологією та суттєво зменшив кількість проведених інвазивних діагностичних тестів із зменшенням витрат, але це призводить до збільшення щорічного бюджету на пренатальну діагностику в досліджуваному регіоні на 35 мільйонів доларів на рік [151-158] (Health Quality Ontario, 2019). Автори підкреслюють важливість індивідуального наукового обґрунтованого підходу до імплементації НППТ, що є надзвичайно актуальним і для нашої країни і регіону.

Також необхідно звернути увагу на число НПТ-тестів без отриманого результату, навіть після повторного взяття зразка крові (від 0,5 до 6,4%, зазвичай через низьку фетальну фракцію, тобто, кількість пкДНК). Якщо додати їх при оцінці ефективності НПТ, то за модельованими даними ступінь виявлення трисомії 21 буде в діапазоні 93-97% [159]. Низький відсоток плацентарної ДНК (фетальної фракції) позитивно корелює з терміном вагітності, рівнями PAPP-A і PLGF; негативно корелює з вагою матері та її віком. Лікування гепарином також знижує фетальну фракцію. У групі жінок, де результат НПТ не був отриманий, спостерігається підвищена кількість трисомій 13,18 та триплоїдії у плода, тому їм рекомендується детальне УЗД та за показаннями інвазивні обстеження.

Таким чином, методи НПТ бурхливо розвиваються. Крім того, вони є високовартісними, що суттєво обмежує можливість їхнього використання і їхню доступність для вагітних жінок. Тестом першої лінії в нашій країні залишається традиційний комбінований ультразвуковий та біохімічний скринінг 1 триместру, який потребує удосконалення в плані оптимізації алгоритмів оцінки результатів, ультразвукового дослідження і тактики використання діагностичних обстежень.

Які чинники є найважливішими для поліпшення ефективності скринінгу в першому триместрі вагітності? Для адекватної оцінки ультразвукових даних – обрахування власних популяційних номограм щодо основних біометричних параметрів. Для оптимального формування груп ризику і запобігання хибно-позитивним і хибно-негативним результатам – обґрунтування стратифікації індивідуального ризику вагітних жінок, а також чіткого алгоритму і послідовності обстежень у жінок з високим генетичним ризиком за даними скринінгу. До речі, вибір граничного ризику для віднесення жінки до групи ризику і межі середнього ризику є питанням варіативним у різних країнах (необхідно знайти розумний баланс між високим ступенем виявлення патології і низьким числом хибно-позитивних результатів). Чим вищий cut-off,

тим менше жінок попаде до групи ризику і буде проходити зайві діагностичні обстеження.

На сьогоднішній день, запропонований FMF алгоритм комбінації віку жінки, даних ультразвукового та біохімічного скринінгу/НПТ у I триместрі з наступним розрахунком індивідуального ризику трисомій 21, 18, 13 хромосом у плода, визнаний акушерами-гінекологами більшості країн як найінформативніший та економічний вид пренатального обстеження [160] (D. Wrightetal. 2014).

Останні дослідження FMF свідчать, що при граничному ризику 1/100 і середньому діапазоні ризику від 1/101 до 1/999, чутливість комбінованого скринінгу для трисомії 21 складе 92%, специфічність 95,4%, позитивна прогностична цінність 7,34% і негативна прогностична цінність 99,97%. Аналогічні цифри отримано для трисомій 13 та 18 хромосом [161]. Від 2 до 4% випадків трисомії 21 будуть діагностовані у жінок з низьким ризиком ($<1/1000$), 6-8% - у жінок з середнім ризиком. Але слід підкреслити, що вибір граничного ризику, межі проміжного ризику, набору діагностичних методів залежно від ступеня індивідуального ризику є питанням варіативним у різних країнах і обов'язково обґрунтовується окремо залежно від національних особливостей систем охорони здоров'я.

Жінкам із високим індивідуальним ризиком за результатами комбінованого скринінгу 1-го триместру призначаються діагностичні інвазивні обстеження, оскільки у них спектр можливих патологій плода не обмежується тільки трисоміями 21, 18, 13 хромосом (до 30% складають інші хромосомні порушення). Відсоток виявленої патології чітко корелює з розміром КП, складаючи приблизно 10% при товщині КП між 95-м перцентилем і 3,4 мм і сумарно 42% при товщині КП $\geq 3,5$ мм [156]. При триплоїдії та більш рідкісних автономних трисоміях розмір КП не змінюється, у разі незбалансованих хромосомних аберацій має дуже слабку тенденцію до збільшення. Необхідно підкреслити, що у разі ізольованого збільшення розміру КП, яке визначає високий індивідуальний ризик жінки, підвищується

ймовірність мікроструктурних хромосомних аберацій, що виявляються тільки методом *microarray*. Їхня поширеність при розмірі КП $\geq 3,5$ мм варіює від 3,6% до 12,8% [162]. Це важливо враховувати при медико-генетичному консультуванні жінок із високим індивідуальним ризиком і визначення адекватного обсягу діагностичних обстежень. Але який термін уточнюючої діагностики вибрати, якою має бути оптимальна послідовність обстежень, залишається актуальним невирішеним питанням.

Так, у роботі E.V.Gorduzael. (2018) досліджувалися різні моделі пренатального скринінгу і обґрунтовувався базовий протокол комбінованого біохімічного скринінгу (в I та II триместрах) в поєднанні із ультразвуковим дослідженням, який може забезпечити приблизно 90% виявлення патології при 5% рівні хибнопозитивних показників [163]. Автори також дискутували щодо діагностичного внеску різних лабораторних генетичних методів в матеріалі плода. Цитогенетичний аналіз (каріотип плода) вимагає тривалого культивування клітин і має обмежену роздільну здатність, але має перевагу в діагностиці всіх кількісних хромосомних аномалій. Більш коштовні методи (FISH, QF-PCR, MLPA) ідентифікують лише певні кількісні аномалії, але швидше у часі. Хромосомний мікроматричний аналіз (*array-CGH*) усуває основні недоліки цитогенетичного методу (тривале культивування та обмежена роздільна здатність), але є дорогим, і тому його використання залишається обмеженим у країнах з низьким економічним розвитком, тому потрібно розробляти оптимальні показання для таргетного використання цього методу.

Проаналізовано також вітчизняні наукові дослідження з теми пренатальної діагностики ВВР. Багато досліджень були виконані на невеликих селективних групах обстежених, і ці результати не можуть бути адаптованими до всієї загальної вибірки вагітних жінок [164, 165] (В.Л. Бутенко, 2006; В.М. Бадюк, 2009). Також є роботи, які були присвячені пренатальній діагностиці окремих нозологічних форм вад розвитку [166-168] (Є.М. Шаргородська, 2020; О. В. Недельчук, 2019; М.П. Веропотвелян, 2019). Дисертаційне

дослідження М.І. Ніколенко (2012 рік) було присвячене обґрунтованою стратегією масового пренатального генетичного скринінгу з системою контролю якості, але на той час ще не були розроблені новітні методи пренатальної діагностики (НПТ, microarray), тому запропоновані автором алгоритми потребують осучаснення та перегляду [169].

Висновки до розділу 1:

Проведений аналіз наукової літератури щодо сучасного стану профілактики вродженої та спадкової патології дає можливість зробити наступні висновки. Допологова діагностика вродженої та спадкової патології, яка базується на масовому пренатальному скринінгу вагітних, із залученням сучасних ультразвукових та генетичних досліджень, є вагомим резервом для зниження малюкової смертності та інвалідності. На сьогоднішній день комбінований ультразвуковий та біохімічний пренатальний скринінг I триместру, із наступним розрахунком індивідуального ризику щодо трисомій 21, 18, 13 хромосом у плода є найінформативнішим та економічним видом пренатального обстеження. Окрім хромосомних трисомій, такий комбінований скринінг дає можливість виявити широкий спектр анатомічних вад розвитку і ускладнень у перебігу вагітності. Доробки вітчизняних і закордонних фахівців дали можливість мати базові уніфіковані принципи проведення пренатальних обстежень, інвазивної діагностики, відкрити інформативні ультразвукові та біохімічні маркери патологічних станів. Проте, переважна більшість авторів вважають за необхідне удосконалювати та модифікувати алгоритми допологової діагностики окремих нозологічних форм ВВР, досліджувати популяційні відмінності ультразвукових параметрів, максимально знижувати терміни постановки діагнозу вроджених вад та хромосомних порушень. Це має беззаперечні переваги як з медичної, так і морально-етичної точки зору. Отже, незважаючи на велику кількість досліджень із даної проблематики, залишається низка невирішених

актуальних питань, особливо актуальних для України, де частота вродженої патології все ще залишається на високому рівні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обсяг досліджень та організація пренатальної діагностики

Для виконання дисертаційної роботи проведено комплексний аналіз:

- 17280 ультразвукових обстежень, проведених вагітним жінкам у термінах 5-38 тижнів вагітності;
- 127 інвазивних обстежень (біопсія ворсин хоріону, амніоцентез, плацентоцентез) у I та II триместрах вагітності;
- 5760 досліджень біохімічних маркерів материнської сироватки у I та II триместрах вагітності;
- 165 цитогенетичних досліджень каріотипу у лімфоцитах периферійної крові;
- 165 цитогенетичних досліджень каріотипу у ворсинах хоріону абортівного матеріалу;
- облікової медичної документації на 165 випадків абортів за медичними показаннями у зв'язку із вродженими вадами розвитку плода.

Пренатальне обстеження вагітних жінок м.Львова, Львівської області, проводилося відповідно до діючої в Україні нормативної бази (накази МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», №1437 від 09.08.2022 року «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність»», № 641/84 МОЗ України від 31.12.2003 "Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні").

На кожну жінку, яка проходила обстеження, заповнювалася спеціально розроблена анамнестична анкета з повними відомостями щодо попередніх вагітностей, особливостей перебігу теперішньої вагітності, соматичного гінекологічного та родинного анамнезу (додаток 1). Від кожної жінки отримано проінформовану згоду на виконання діагностики і обробку персональних даних.

Пренатальна діагностика включала ультразвукове дослідження, біохімічний скринінг, інвазивні методи діагностики у разі високого ступеня генетичного ризику (амніоцентез, біопсія ворсин хоріона, плацентоцентез) і виконувалася протягом 11-40 тижнів вагітності.

Ультразвукові дослідження проводилися особисто здобувачем на базі медичного центру «ЕХОМЕД». Біохімічний скринінг та цитогенетичні лабораторні виконувалися на базі МБЦ «Геном». ДНК діагностика спадкових моногенних синдромів проводилася у клініці репродуктивної медицини «Надія» та у лабораторії «Leogene».

У разі виявлення ВВР плода або підозрі на хромосомну патологію на підставі комбінованого скринінгу вагітна жінка скеровувалася на інвазивне обстеження, що виконувалося в 11-20 тижнів на базі МЦ «ЕХОМЕД». Генетичне консультування проводилося при включенні жінки до групи високого генетичного ризику або верифікації вади розвитку чи ХП у плода. В останніх випадках до консультування залучалася мультидисциплінарна команда (профільні фахівці залежно від нозологічної форми вади розвитку) для обговорення в кожному випадку точного прогнозу здоров'я майбутньої дитини, можливостей лікування та реабілітації.

Переривання вагітностей за медичними показами проводилося у спеціально визначених державних медичних закладах із наступною патоморфологічною верифікацією із застосування цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів дослідження.

На всіх вагітних жінок із основних та контрольних груп, залучених до наукового дослідження, було отримано повну катамнестичну інформацію щодо закінчення вагітності, пологів та розвитку дитини віком до 6 місяців.

Дисертаційне дослідження було представлено на розгляд Комісії з біоетики та деонтології при ЛДМУ ім.Д.Галицького на етапі планування. Отримано позитивне рішення комісії щодо можливості проведення дослідження (протокол № 8 від 23.11.2020 р.).

2.2. Інструментальні методи дослідження

2.2.1. Ультразвукове дослідження

Пренатальні ультразвукові дослідження виконувалися на апаратах Voluson Expert E8, Voluson Expert E10, за допомогою конвексних та 4-D конвексних датчиків RM 6-C, RAB 4-8 D, RAB 6-D, RIC 5-9 D.

Дослідження здійснювалося за протоколами відповідно до діючої нормативної бази (накази МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», №1437 від 09.08.2022 року «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність», № 641/84 МОЗ України від 31.12.2003 "Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні"))).

Об'єм УЗД I триместру в термінах 11 тижнів 2 дні – 13 тижнів 6 днів був розширеним, згідно критеріїв Фонду медицини плода <https://www.fetalmedicine.org/>. Дисертант має відповідні міжнародні ліцензії від ФМП і щорічно проходить аудит своїх результатів.

УЗД I триместру включало детальне дослідження анатомії плода при КТР 45-84 мм, оцінку ехо-маркерів генетичної патології - комірцевий простір (товщина, мм), носова кістка (наявність), пульсаційний індекс у венозній протоці, кровоплин через тристулковий клапан; оцінку ранніх ехо-маркерів аномалій ЦНС (crushsign, driedupbraine), ЧСС, кількість судин у пуповині, цервікометрію, ПІ в маткових артеріях, а також обстеження серця плода.

Стандартні протоколи УЗД I-III триместрів із чинної нормативної бази були модифіковані для виконання дисертаційного дослідження, а також розроблено розширений протокол для огляду плодів із підозрою або виявленими вродженими вадами серця.

Пренатальна скринінгова ультразвукова діагностика починалася з I триместру за модифікованим протоколом (рис. 2.1). Необхідною умовою для отримання коректних даних є куприково-тім'яний розмір (КТР) плода 45-84 мм, що відповідає термінам 11 тижнів 2 дні – 13 тижнів 6 днів.

| ПРОТОКОЛ скринінгового ультразвукового дослідження в 1 триместрі вагітності 11 тижнів + 0 днів - 13 тижнів + 6 днів (КТР 45-84мм) (TAD, TVS) | |
|---|---|
| ПІБ пацієнта, рік народження | , |
| Дата обстеження | 07.08.2023 |
| Апарат: Voluson E10 | Датчик: RM 6-C |
| Остання менструація: 10.05.2023 р. | Термін вагітності по гестації 12 тижнів 5 днів. ПТП по гестації 14.02.2024 |

Вагітна скерована лікарем: -

Матка розташована в anteflexio versio, розміром 118 x 75 x 92 мм, як при 12 тижнів.

Плідне яйце: одне, розташоване типово, форма правильна, внутрішнім діаметром 69 мм. Ембріон один; КТР 65,8 мм; (12,6 тиж.); БПР 22 мм; (12-13 тиж.); ОЖ 68 мм; (13 тиж.); ДС 8,3 мм; (12-13 тиж.);

Оцінка анатомії плода:

Голова: форма нормальна; серп мозку візуалізовано; судинні сплетення N

Лицевий скелет: очні яблука візуалізовано; профіль N

Серце: розташоване в грудній клітці типово; 4-х камерний зріз візуалізується ; два шлуночки симетричні; V-sign типовий; Серцебиття: ЧСС 158 уд/хв. недостатності на ТК не виявлено

Кінцівки: всі візуалізуються; сечовий міхур у сагітальній проекції 3,1 мм. Передня черевна стінка цілісна

Основні хромосомні маркери:

Комірцевий простір: 2,9 мм, носова кісточка 3,6 мм, кровоплин у венозній протоці PI 1,16 норма до 1,35 .

Хоріон структура однорідна, локалізований по передній стінці матки; 0 ступеня зрілості; товщиною 16 мм. відходження пуповини центральне

Жовточний мішок не візуалізується.

Шийка матки 33 мм, цервікальний канал зімкнений

Правий яйник розмірами: 36 x 19 мм,

Лівий яйник розмірами: 35 x 20 мм,

Міометрій: структура однорідна

Води: нормальна кількість

Вроджені вади: не виявлено

Кровоплин в маткових артеріях: Права PI 0,92 ; Ліва PI 1,2 ;

Середнє значення PI: 1,03 . Норма до 2,54

Судини пуповини: три

Передбачуваний термін пологів по фетометрії: 13.02.2024 р.

Заключення: Вагітність по фетометрії 12,6 тиж.

Сторінка 1

Комірцевий простір у плода 2,9 мм, більше 95 перцентеля.

Уродинаміка у вагітної не порушена. FMF ID 135183

Рис 2.1. Протокол ультразвукового обстеження I триместру вагітності.

Основні біометричні параметри вимірювали за загальноприйнятими методиками [170]. Важливе значення для оцінки особистого генетичного ризику вагітної мала оцінка мінорних ехо-маркерів. КП – це ультразвукове зображення рідини, накопиченої у I триместрі вагітності під шкірою задньої частини шиї плода [171]. Впродовж II триместру простір зазвичай зникає, але в деяких випадках розвивається у потиличний набряк або кистозну гігрому без загального набряку плода або з ним.

При вимірюванні КП зображення слід збільшити так, аби голівка плода та верхня частина його грудної клітки займали весь екран (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/61?locale=en>). Слід одержати серединний зріз плода. Плід має бути у проміжному положенні з голівкою та хребтом на одній лінії. Якщо шия плода є розігнутою, виміри будуть хибно збільшеними, якщо ж шия є зігнутою, виміри будуть хибно зменшеними (рис. 2). Необхідно слідкувати, щоб розрізнити шкіру плода та навколоплідну оболонку. Завжди необхідно вимірювати найбільший розмір КП. Вимірювати слід від внутрішнього краю лінії бігунців, розташованих уздовж лінії, визначеній як товщина комірцевого простору – поперечини бігунців мають чітко зливатися із білою лінією країв, не випинаючись до потиличної рідини. Хоча при застосуванні тканинного гармонічного зображення бігунці краще розміщувати трохи всередину КП, ніж на лініях, оскільки це може трохи потовщувати лінії. Впродовж УЗД слід здійснювати понад одне вимірювання, і, за умов дотримання усіх вище наведених вимог, вписувати до бази даних найбільший розмір серед одержаних (рис. 2.2).

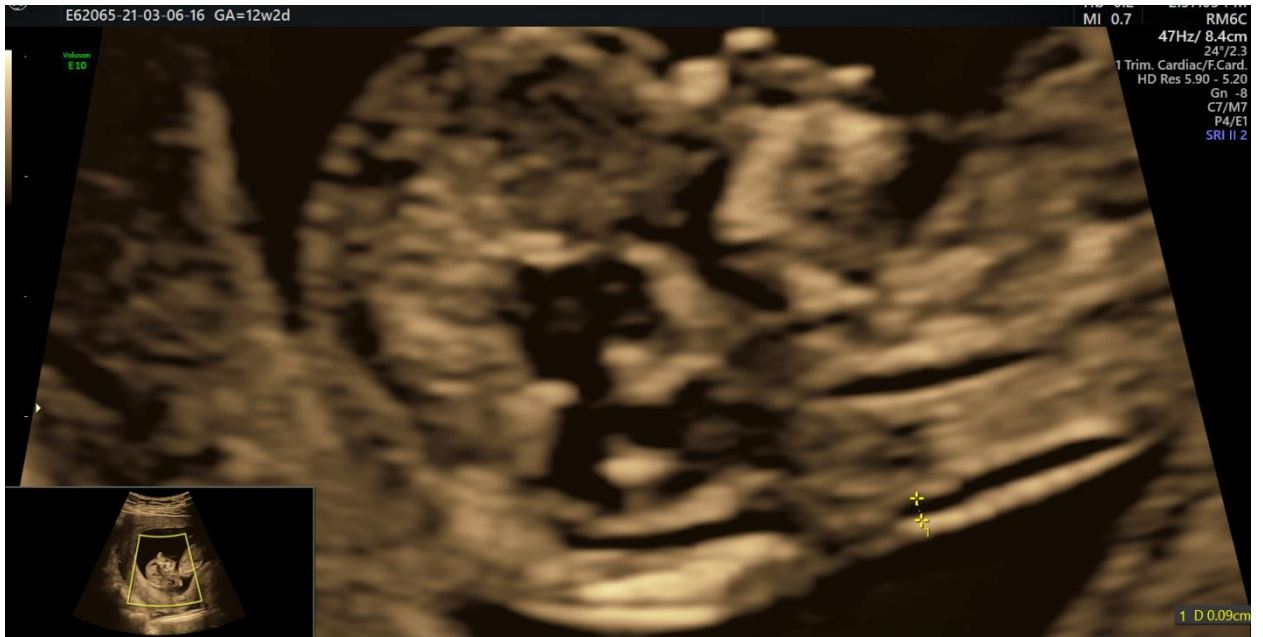


Рис. 2.2. Вимірювання комірцевого простору, 12 тижнів 2 дні. Збільшення, коли голівка плода та верхня частина його грудної клітки займають весь екран, отримано серединний зріз плода, проміжне положення з голівкою та хребтом на одній лінії, поперечини бігунців чітко зливаються із білою лінією країв, не випинаючись до потиличної рідини.

Важливо затемнити збільшене (до чи після його зупинки) зображення на екрані. Це допомагає запобігти хибному розміщенню бігунців на нечітких краях ліній та недооцінки справжнього розміру (рис. 2.3).



Рис. 2.3 Згинальна та розгинальна позиції плода та неправильна оцінка КП, 12 тижнів 3 дні.

Другий ранній ультразвуковий маркер – КН, яка у більшості плодів чітко візуалізується у термінах 11-13 тижнів. Зображення слід збільшити настільки, аби голівка й верхня частина грудної клітки плода займали весь екран, отримати правильний серединний зріз профілю обличчя плода. Поверхня ультразвукового датчика має бути рівнобіжною напрямку поверхні носа, надалі датчик лагідно нахиляють з одного боку носа плода на інший. Якщо цих вимог дотримано, на рівні носа плода повинні бути видимими три чіткі лінії:

- верхня лінія представляє шкіру;
- нижня, товща й ехогенніша за верхню лінію шкіри, представляє носову кістку;
- третя лінія попереду кістки, трохи вищого рівню за шкіру, представляє кінчик носа.

КН визнається наявною, якщо вона помітна більш ехогенною за лінію шкіри над нею, і відсутньою, якщо вона або взагалі непомітна або її ехогенність така ж, як ехогенність лінії шкіри, чи менша за неї (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/226?locale=en.>)

Серединний зріз обличчя (рис. 2.4):



Рис. 2.4. Нормальна кістка носа, 12 тижнів 4 дні.

Для коректного аналізу кровоплину у венозній протоці плід має бути нерухомим; зображення збільшити аби грудна клітка плода та живіт займали весь екран, правильний серединний зріз плодового тулуба. Для визначення пупкової вен, венозної протоки та серця плода застосовується кольоровий доплер, контрольний об'єм імпульсного доплера розміром не більше 0,5-1,0 мм (для запобігання забруднень сигналами від суміжних судин) слід помістити

у жовтувату ділянку судини зі зміною кольору через найвищу швидкість (aliasing). Кут озвучування повинен бути меншим за 30 градусів; щоби побачити усю хвилю доплерівського спектра, фільтр імпульсного доплера слід виставити на низьку частоту (50-70 Гц) – (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/89?locale=en>) - рис. 2.5.

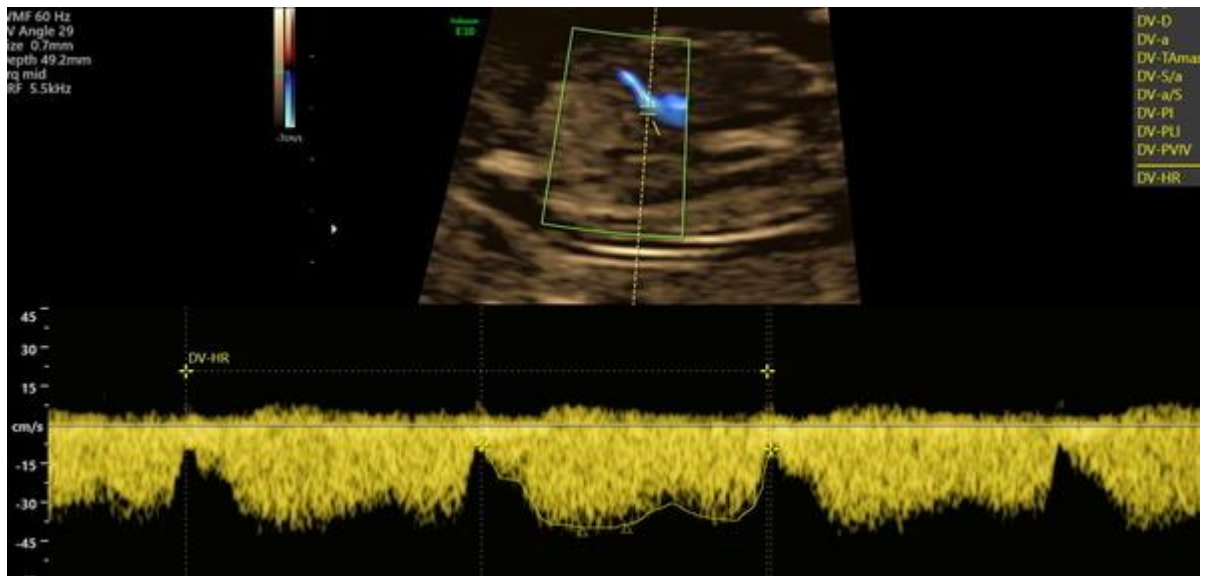


Рис.2.5. Доплеграфія венотної протоки в 12 тижнів 3 дні.

Четвертим раннім ехографічним маркером хромосомної патології і кардіальних аномалій є кровоплин через тристулковий клапан. Нормальна ультразвукова картина такого кровоплину має відповідати наступним критеріям: звичайний спектр без закиду впродовж скорочення, тристулковий закид протягом близько половини часу скорочення зі швидкістю понад 60 см/сек не візуалізовано, викид крові з аорти чи легеневої артерії, який у такому віці вагітності не перевищує швидкості 50 см/сек, короткий зворотний “шип” від закриття стулки клапана – (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/218?locale=en>) – рис. 2.6.



Рис. 2.6. Вимірювання тристулкової недостатності, 13 тижнів 2 дні.

Задля підвищення ефективності виявлення вроджених вад серця, частота яких стабільно зростає [172] в I триместрі проводився розширений огляд серцево-судинної системи плода, який включав:

- огляд в В режимі, з встановлення правильного розташування внутрішніх органів та органів грудної клітки, «situssolitus»;
- огляд 4 камерної позиції у В-режимі;
- огляд двох шлуночків із нормальним потоком крові через АВ-клапани у кольоровому доплері (рис. 3.7);
- огляд вихідних трактів, з візуалізацією великих артерії із однаковим напрямком руху крові та симетричними двома судинами (рис. 3.8);

Також при застосуванні енергетичного доплера проводився огляд судин із низькою швидкістю руху крові, таких як легеневі артерії, верхня та нижня порожнисті вени.

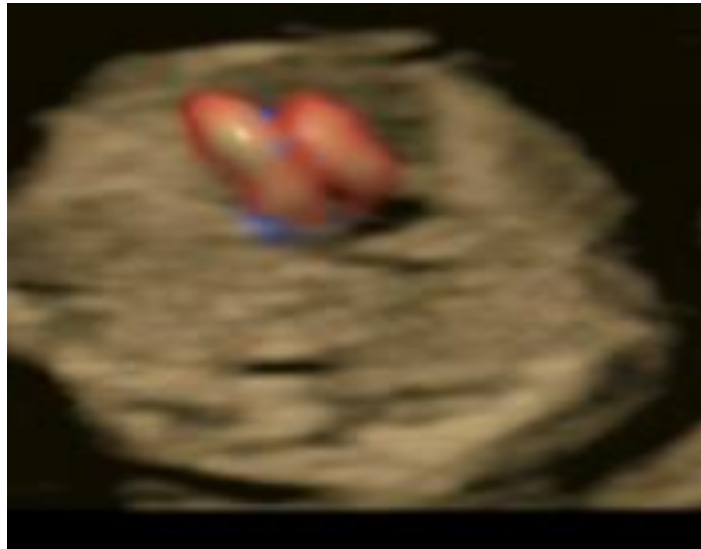


Рис. 2.7. Візуалізація двох шлуночків із нормальним однонаправленим рухом крові, симетричні, 12 тижнів 4 дні, з використанням сучасних технологій зокрема об'ємного датчика RAB-6-D, двохнаправленого енергетичного доплера із функцією Radiantflow.



Рис. 2.8. Візуалізація двох великих артерій із однонаправленим рухом крові, симетричні, V-sign, однією частиною є дуга аорти, а другою артеріальна протока, 12 тижнів 4 дні із використанням сучасних технологій зокрема об'ємного датчика RAB-6-D, двохнаправленого енергетичного доплера із функцією Radiant flow.



Рис.2.9 Візуалізація 4-камерного зрізу у плода в 12 тижнів 3 дні. Покращення роздільності із використанням лінійного датчика ML 6-15 D.

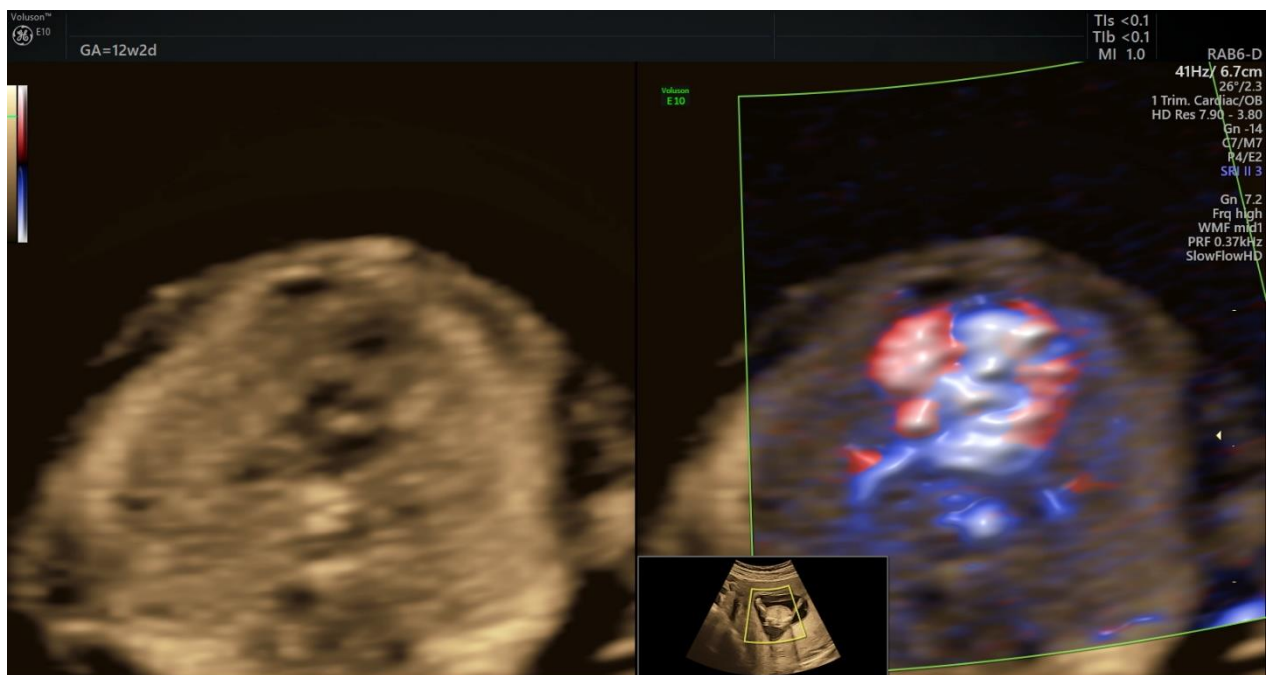


Рис 2.10. Візуалізація легеневих вен у плода в 12 тижнів 2 дні із використанням сучасних технологій із застосуванням об'ємного датчика RAB-6-D, енергетичного доплера з функцією Radiant flow та Slow FlowHD.

Вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) / fetalheartrate (FHR)/: потрібно одержати поперечний чи поздовжний зріз серця доки плід не рухається, імпульсним доплером записати 6-10 серцевих скорочень. ЧСС розраховувалося за допомогою програмного забезпечення ультразвукового сканеру (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/69?locale=en>) (рис.2.11).

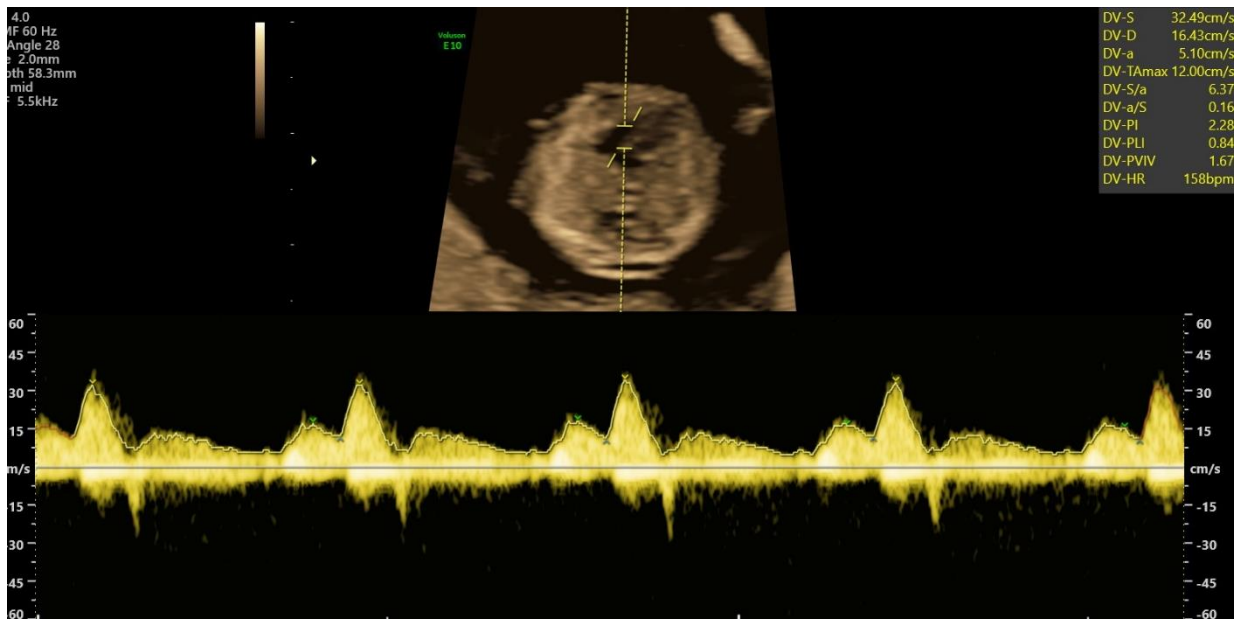


Рис. 2.11 Вимірювання ЧСС плода, 13 тижнів 0 днів.

Додатковою ультразвуковою ознакою, яку обов'язково оцінювали у ході скринінгового УЗД I триместру задля своєчасного формування груп ризику по вроджених вадам ЦНС. У I триместрі вада Арнольда-Кіарі II типу проявляється стисненням IV шлуночка (внутрішньочерепної прозорості). На середньосагітальному зображенні обличчя плода на 11-13 тижні нижню частину мозку плода між клиноподібною кісткою спереду та потиличною кісткою ззаду можна розділити на стовбур мозку спереду та комбінацію четвертого шлуночка та великої цистерни ззаду. У більшості випадків відкритої spina bifida діаметр стовбура мозку збільшений, відстань між стовбуром мозку та потиличною кісткою (BSOB) зменшена, а співвідношення

стовбура мозку до BSOB вище 1,0. Опис, (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/177?locale=en>) – рис. 2.12, 2.13.

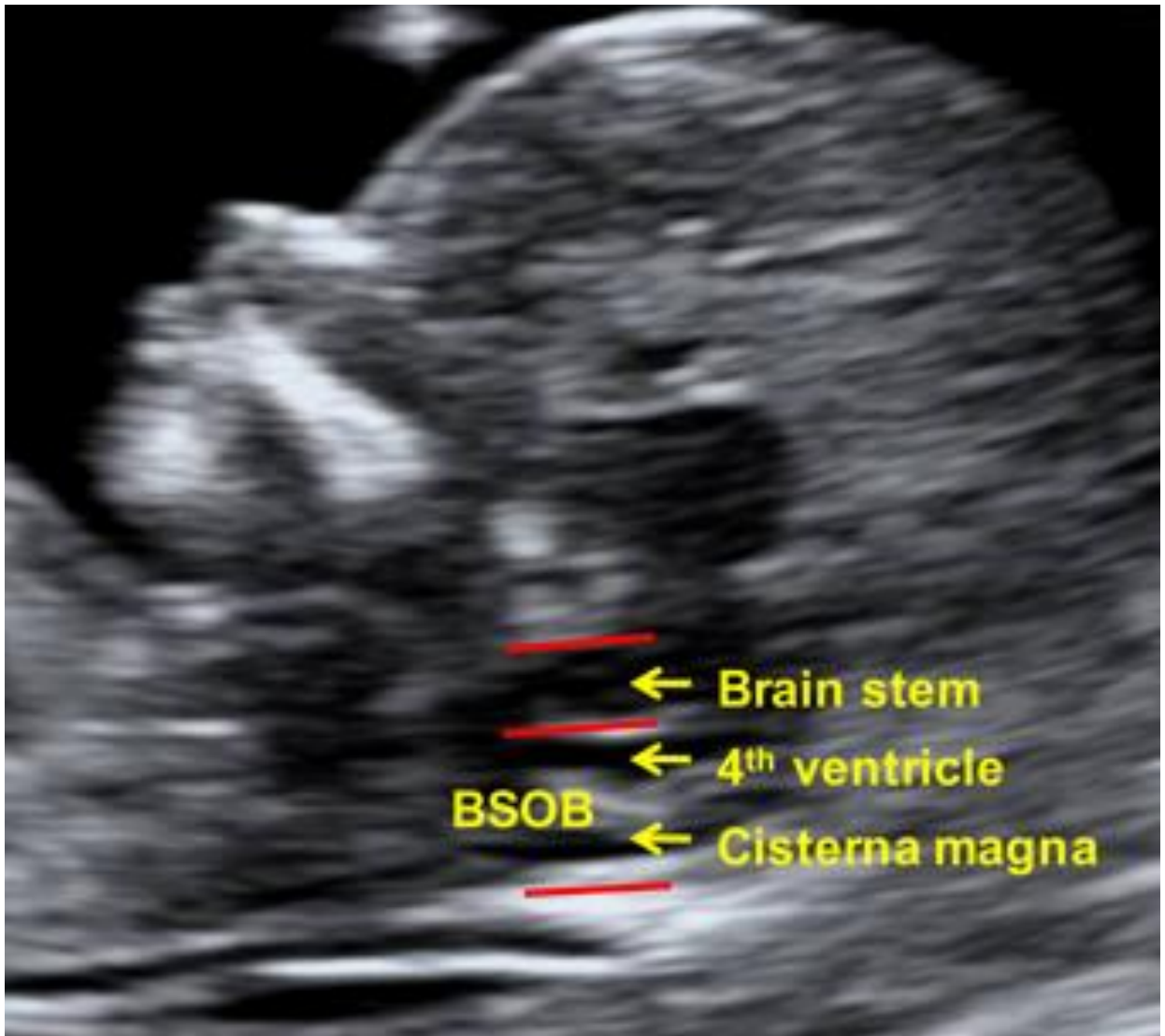


Рис. 2.12 Нормальний інтракраніальний простір, 13 тижнів 1 день (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/177?locale=en>).



Рис. 2.13. Інтракраніальний простір при спинномозковій килі, 12 тижнів 6 днів (<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/177?locale=en>).

УЗД II-III триместрів виконувалося за модифікованим протоколом, що включав у тому числі розширений огляд серця плода (рис. 2.14).

| ПРОТОКОЛ Скринінгового ультразвукового дослідження в 2 та 3 триместрах вагітності | |
|---|---|
| ПІБ пацієнта, рік народження | , |
| Дата обстеження | 11.09.2023 |
| Апарат: Voluson E10 | Датчик: RM 6-C |
| Остання менструація: 20,03,2023 р. | Термін вагітності по гестації 25 тижнів ПТП по гестації 25.12.2023 |

Вагітна скерована лікарем:

Плід один. Положення повздожне; сідничне; голівка в лівому підребер'ї.

| Параметри плода | | | |
|------------------------|------------|-------------|---------------------------|
| БПР - 63 мм | 25-26 тиж. | ОЖ - 214 мм | 25-26 тиж. |
| ОГ - 232 мм | 25-26 тиж. | ДС - 46 мм | 25 тиж. |
| Мозочок | 27 мм | Кисть | права: + мм ліва: + мм |
| Міжорбітальний розмір | N / N | Стопа | 47 мм |
| Довжина плеча | 41 мм | Вага плоду | 830 гр |

Довжина ліктьової кістки: 41 мм; променевої кістки: 33 мм;

Гомілкові кістки: велика 40 мм; мала 39 мм;

Діаметр грудної клітки N

Серцева діяльність (+); ЧСС 155 уд. за хв., серце розташоване в грудній клітці типово, займає 1/3 грудної клітки
4-х камерний зріз візуалізується, "situs solitus"

Камери серця не симетричні, хід магістральних судин Зріз трьох судин та трахеї

Тимус розміром 15 x 12 мм.

Голова:

форма нормальна;

Обличчя без патології; профіль N; контур верхньої губи рівний, чіткий; носова кістка 7,4 мм; лицеві щілини не візуалізуються;

Шийна складка N мм. альвеолярний відросток верхньої щелепи візуалізується ;

Мозкові структури - серп мозку N таламус N порожнина прозорої перетинки 4,6 мм; мозолисте тіло наявне; бокові шлуночки не розширені S=D= 5,2 мм, велика цистерна 5,3 мм; судинні сплетення - N; хребет без патології,

Діафрагма без особливостей; розташована типово. передня черевна стінка цілісна;

Внутрішні органи плоду:

Шлунок типово. гачкоподібної форми. Розмірами 24 x 10 мм. - розташований зліва під діафрагмою. Кишківник без особливостей . Жовчевий міхур розташований справа. Печінка заг. роз-ом 46x34мм, (ліва частка 21x17мм)розташована нетипово, зміщена ліво, деформує купол діафрагми, не створює компресії в плевральній порожнині зліва, з нормальним розвитком обох легень та органів середостіння. Вена umbilicalis дещо зміщена ліво. Селезінка 17x9мм, розташована типово.

Нирки: права 33 x 15 мм; ліва 33 x 19 мм; сечовий міхур діаметром 16 мм;

Розміри плоду пропорційні, відповідають терміну вагітності.

Локалізація плаценти задня стінка матки. Кріплення пуповини центральне

Товщина плаценти 29 мм; нормальна. Ступінь зрілості: 1.

Нижній край плаценти на 84 мм вище рівня вн. вічка,

Судини пуповини три.

Кровоплин в артеріях пуповини: S/D 2,17 ; RI 0,54 ; PI 0,76 ; Норма до 1,42 ;

Кровоплин у маткових артеріях PI: D 0,74 ; S 0,75 ; Середнє PI 0,75 ; Норма до 1,3 ;

Кровоплин у венозній протоці PI: 0,8 ; Норма до 0,83 ;

Кількість навколоплідних вод: нормальна. АС 57 мм.

Шийка матки 42 мм, внутрішнє вічко зімкнене

Наявність вроджених вад розвитку плоду:

Середостіння не зміщене.

Права легеня роз-ом 33x18мм, ліва легеня роз-ом 27x18мм - не компресовані.

Розширений опис серця

Огляд серця плода

Серце розташоване в грудній клітці типово

Вісь серця розташована під кутом 45 градусів situs solitus

Обидва шлуночки асиметричні, домінує ПШ.

На момент огляду ЧСС плода 155.

КДР лівого шлуночка 6,2 мм zsc -2,2

КДР правого шлуночка 8,7 мм zsc -0,4

Міжшлуночкова перетинка інтактна

У праве передсердя впадають верхня та нижня порожнисті вени

У ліве передсердя впадають легеневі вени

З лівого шлуночка виходить аорта на рівні клапана 4,1 мм zsc + 0,48; на рівні дуги лівостороння - 3,1 мм zsc -2,5;

на рівні перешийка 1,69 / 1,8 мм zsc -3,7/-3,1;

V(max) на рівні перешийка 68 см/с

З правого шлуночка виходить легенева артерія на рівні клапана 4,8 мм zsc +0,3; стовбур 5,5 мм zsc +0,6; гілки

права 1,5 мм zsc ліва 1,9 мм zsc

Артеріальна протока діаметром 3,4 мм zsc + 0,6; V(max) 89 см/с

Коронарний синус нормальний

Овальне вікно функціонує правильно - справа наліво

Венозна протока візуалізується в типовому місці - PI 0,8.

Передбачуваний термін пологів: 21,12,2023 р.

Заключення:

По фетометрії вагітність 25,4 тиж;

По гестації вагітність 25,0 тиж;

У плода асиметрія великих артерій на V-sign, потребує спостереження в динаміці. Перешийок по ZSC -3,7/-3,1.

Переконливих даних за коарктацію аорти не виявлено.

Аномальне розташування купола діафрагми зліва, зі зміщенням лівої частки печінки догори під купол діафрагми, з нормальним розвитком обох легень та органів середостіння. Шлунок розташований у черевній порожнині типово, на момент огляду.

Уродинаміка у вагітної зліва не порушена, справа пієлоектазія до 18 мм.

FMF ID 135183

Рекомендовано: МРТ плода; ЕХО-КГ; консультація фетального кардіолога (в 30 тижнів) для вибору місця та тактики розродження. УЗ-контроль через 4 тижні

Рис. 2.14. Модифікований протокол УЗ обстеження вагітної у II триместрі вагітності з розширеним оглядом серця плода.

2.2.2. Інвазивні маніпуляції

Інвазивні маніпуляції виконувалися на базі МЦ «Ехомед» і включали:

- у I триместрі (11-13 тижнів) біопсію ворсин хоріона
- у II триместрі (17-21 тиждень) амніоцентез або біопсію плаценти.

Всі маніпуляції проводилися аспіраційним способом шляхом абдомінального доступу під постійним УЗД контролем, який після цих

втручань виконували тричі: через 10 і 60 хвилин та через 24 годин після маніпуляції [173]. Використовували пункційні голки 21g та 18g «Хіба» (КаммедУкраїна). Об'єм забраної амніотичної рідини 20-30 мл.

Взяті зразки біоптату хоріона, плаценти або амніотичної рідини передавалися до цитогенетичної лабораторії для подальших лабораторних генетичних досліджень. Транспортування здійснювалося без охолоджуючих блоків при кімнатній температурі.

2.3. Лабораторні методи дослідження

2.3.1. Біохімічний скринінг

Визначення рівнів біохімічних маркерів пов'язаного із вагітністю білку плазми PAPP-A, альфа-фетопротеїну (α FP), вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (вільний β -ХГЛ), некон'югованого естріолу, фактору росту плаценти (PIGF) у сироватці крові проводилося у термінах 11-21 тижень за допомогою імунофлуоресцентного аналізу за технологією TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Дослідження виконували на автоматичному аналізаторі BRAHMS Kryptor Compact Plus за допомогою тест-систем виробництва BRAHMS Kryptor (Thermo Fisher Scientific, Німеччина).

Використане лабораторне обладнання і реагенти повністю відповідали вимогам Постанови КМУ від 02.10.2013 №754 «Про затвердження технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*» (сертифікат відповідності №PR.117-18 від 29.10.2018). Дослідження виконувалося згідно інструкцій до тест-наборів. Варіація концентрацій досліджених аналітів в обстеженій вибірці склала 8-7100 пг/мл (PIGF), 0,4-56 нмоль/л (естріол), 0,5-90 МО/л (PAPP-A), 0,3-298 нг/мл (вільний β -ХГЛ), 11-543 нг/мл (α FP). Всі біохімічні маркери були скореговані з урахуванням терміну вагітності, ваги жінки, наявності соматичних захворювань (цукровий діабет, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром), расової приналежності, паління, методу запліднення.

Рівні біохімічних маркерів виражали у вигляді складової від медіани (MoM). Граничними значеннями розмаху норми були 0,5 МоМ (нижня границя) і 2,5 МоМ (верхня границя).

Корекцію маркерів та розрахунок особистого ризику жінки щодо поширеної хромосомної патології проводили на підставі віку, ультразвукових та біохімічних маркерів за допомогою комп'ютерних програм «Astraia» і «FastScreen» (Німеччина). Граничні значення індивідуального ризику жінки (cut-off) для трисомії 21 – 1/250, для трисомій 18/13 хромосом – 1/100.

2.3.2. Цитогенетичні дослідження

Пренатальні цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження виконували у зразках біоптату хоріону/плаценти (127 зразків) та культури клітин амніотичної рідини (65 зразків). Аналіз проводили із застосуванням стандартного цитогенетичного (GTG) та молекулярно – цитогенетичного аналізу FISH (Fluorescent In Situ Hybridization).

Приготування препаратів хромосом з ворсин хоріону/біоптату плаценти виконували «прямим» методом [174]. Мацерацію ворсин проводили в 60% крижаній оцтовій кислоті. Для стандартного цитогенетичного аналізу хромосомні препарати інкубували протягом 16-24 години в термостаті при +65°C і далі забарвлювали GTG- або CBG-методами.

Культивування амніотичної рідини проводилося у стерильних умовах у пластикових слайд-флаконах. Використовувалася модифікована методика без CO-2 CO₂ інкубатору [175]. Термін культивування складав у середньому 12-14 днів. Виготовлення препаратів із метафазними пластинками хромосом проводилося стандартним методом, забарвлення препаратів з застосуванням барвника Гімза та попередньою обробкою 0,25% розчином трипсину задля отримання диференційного GTG-забарвлення.

В препаратах хромосом з біоптату плаценти або амніоцитів за допомогою світлового мікроскопу (Axioscope, AXIO Imager M2, Carl Zeiss Jena Gmb H, Німеччина) аналізували 30 метафазних пластин задовільної якості при

збільшенні $\times 1000$ з використанням програмного забезпечення IKAROSV5.7 (Meta Systems Hard&Software GmbH, Німеччина). Задовільною вважалася якість препаратів, яка давала можливість візуалізувати 400-550 сегментів на гаплоїдний набір. У разі виявлення хромосомного мозаїцизму кількість проаналізованих метафазних пластинок збільшували до 50.

Молекулярно-цитогенетичний метод флюоресцентної гібридизації *in situ* [176] використовували у разі потреби в швидкому каріотипуванні (коли термін вагітності був більше за 20 тижнів, або у разі незадовільної якості стандартних метафазних пластинок), або для таргетної діагностики синдрому Ді-Джорджі. FISH-аналіз проводився на інтерфазних ядрах [177] за протоколом, рекомендованим виробником ДНК-зондів. Застосовували центромерні зонди до хромосом 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y. Для діагностики синдрому Ді-Джорджі (мікрodelеція центральної ділянки довгого плеча хромосоми 22 (22q11.2) використовували суміш локус-специфічних проб до локусів 22q11.21 та 22q13.33 хромосоми 22. Усі зонди для FISH-аналізу були виробництва Cytocell Aquarius (Велика Британія). Отримані препарати вивчали за допомогою мікроскопа Axioscope (CarlZeiss Jena GmbH, Німеччина) з набором флюоресцентних фільтрів DAPI, FITC, TR, Cy3 і Cy5. Для отримання результату аналізувалися сигнали не менше, ніж 50 клітин.

Запис каріотипу, отриманого стандартним цитогенетичним і молекулярно-цитогенетичним методами, робили відповідно до Міжнародної Цитогенетичної Номенклатури (International System for Cytogenetic Nomenclature, ISCN-2020).

Цитогенетичний висновок обов'язково містив наступну інформацію:

- дату видачі висновку;
- прізвище, ім'я, по-батькові пацієнта;
- дату народження пацієнта,
- тип біологічного матеріалу, що застосовувався для отримання препаратів хромосом;
- тип отриманих пластинок хромосом для аналізу із зазначенням

кількості сегментів на гаплоїдний набір (400, 400, 550, 850);

- тип диференційного забарвлення;
- запис каріотипу;
- прізвище, ім'я, по-батькові спеціаліста, що виконав аналіз, із

особистим підписом.

2.4. Клінічні та генеалогічні методи дослідження

Для медико-генетичного консультування вагітних жінок з високим генетичним ризиком, при виявленні ВВР та хромосомної патології плода, у родинах з обтяженим генетичним або репродуктивним анамнезом використовувалися клінічний, генеалогічний методи та синдромологічний аналіз; дотримувалися принципи деонтології та емпатії [178].

Особливості клінічних проявів вродженої та спадкової патології зумовлені генетичними взаємозв'язками дії та взаємодії генів. Генеалогічний метод ґрунтується на простеженні якої-небудь ознаки у низці поколінь і був застосований для встановлення спадкового характеру ВВР/хромосомної патології; визначення типу успадкування; визначення прогнозу захворювання і розрахунку ризику для потомства [179]. Він включав наступні етапи дослідження: збирання даних про всіх родичів особи, яка консультується, складання родоводів та дослідження успадкування певних ознак у низці поколінь, аналіз родоводу та висновки.

Синдромологічний аналіз ґрунтувався на узагальненні усіх фенотипових (або клінічних) проявів задля верифікації діагнозу. У ході консультування обов'язково враховували наступні фактори: сімейний чи ізольований характер патології; хронічний або проградієнтний перебіг; наявність специфічних симптомів; ізольованість або численність патологічних змін/вад/стигм; вроджений чи набутий характер патології.

Для синдромологічного аналізу у разі виявлення множинних вад чи стигм дизембріогенезу використовувалися електронні бази даних та каталоги *The Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM (<https://www.omim.org/>),

The *Orphanet* Rare Disease Ontology – ORDO (<https://www.orpha.net/>), The Human Phenotype Ontology- *HPO* (<https://hpo.jax.org/>).

2.5. Статистичні методи

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з оцінкою вірогідності одержаних результатів, визначення середньої арифметичної величини (M) та середньоквадратичної (σ) похибки середньої арифметичної (m) [181]. Результати представлялися у вигляді абсолютного значення, а також їхньої відносної кількості у відсотках та 95 % довірчого інтервалу (ДІ), який розраховувався з використанням методу Вальда або Фішера. Різницю між групами якісних показників визначали за допомогою таблиці частот. Наявність достовірності встановлювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікуване значення в одній із комірок таблиці частот становило менше 5, то використовувався точний критерій Фішера. Використовували співвідношення шансів (ВШ) із відповідним тестом розподілу χ^2 та 95% довірчими інтервалами (95% ДІ). Для виявлення достовірності різниці між двома групами використовували t критерій для непов'язаних груп. Різниця у вибірках вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз даних проводився засобами пакету прикладних програм STATISTICA 8.0.

На етапі планування дослідження було представлено на Комісії з біоетики та деонтології при ЛДМУ ім.Д.Галицького, і отримано позитивне рішення комісії щодо можливості проведення дослідження (протокол № 8 від 23.11.2020 р.).

РОЗДІЛ 3
ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ
УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАЛЕЖНО ВІД
ГЕСТАЦІЙНОГО ТЕРМІНУ ТА НОЗОЛОГІЧНОЇ ФОРМИ ВАД
РОЗВИТКУ

3.1 Оцінка розподілу основних біометричних параметрів плода при нормальній вагітності

Одним із найвагоміших чинників у досягненні високої ефективності ультразвукової пренатальної діагностики є коректне оцінювання патологічних змін відповідно до популяційної норми. На біо- та фетометрію нормального плода впливає багато чинників, таких як соціально-економічний статус, раса, національність та географічний клімат. Тому для різних географічних популяцій необхідно мати точні криві залежності основних ультразвукових параметрів відповідно до гестаційного терміну. В Україні за останні 25 років подібні популяційні дослідження не проводилися.

Метою даного розділу стала оцінка референтних значень основних біометричних параметрів для вибірки вагітних жінок Західного регіону України, а також порівняння отриманих результатів із даними по інших популяціях. До аналізу включено біпаріетальний діаметр (БПР), окружність голови (ОГ), довжина стегнової кістки (ДС), окружність живота (ОЖ), маса тіла плода (МТП) з 14 по 40 тиждень вагітності.

Для аналізу була обрана основна група з 1800 здорових вагітних жінок з неускладненою одноплодовою вагітністю. Кожне вимірювання проводили тричі, а для аналізу використовували середнє значення. Для кожного гестаційного тижня проаналізовано по 100 значень і обраховано центильні ряди (з 5-го до 95-й центилі). Співвідношення статі плодів пропорційно 50% дівчаток і 50% хлопчиків.

Критеріями включення жінок до основної групи:

1. Необтяжений соматичний анамнез, не палить;
2. Неускладнений перебіг вагітності;
3. Одноплодова вагітність;
4. Нормальні пологи після 37 тижнів вагітності;
5. Відсутність хромосомних аномалій та ВВР плода;
6. Батьки слов'янської групи, мешканці України.

Термін вагітності у всіх випадках було визначено від КТР плода, вимірюваному у I триместрі вагітності. Біпаріетальний діаметр у нормі збільшувався пропорційно гестаційному терміну, з медіанами: 27 мм у 14 тижнів, 47 мм у 20 тижнів, 76 мм у 30 тижнів, 96 мм у 30 тижнів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Референтні значення біпаріетального розміру плода у II-III триместрах при нормальній вагітності (перцентилі)

| Термін вагітності (тижні) | 5 th мм | 10 th мм | 50 th мм | 90 th мм | 95 th мм |
|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 14 | 25 | 26 | 27 | 29 | 30 |
| 15 | 28 | 29 | 31 | 32 | 33 |
| 16 | 32 | 32 | 35 | 36 | 37 |
| 17 | 36 | 36 | 38 | 40 | 40 |
| 18 | 39 | 39 | 41 | 43 | 44 |
| 19 | 42 | 42 | 44 | 46 | 47 |
| 20 | 45 | 46 | 47 | 49 | 50 |
| 21 | 48 | 48 | 50 | 52 | 53 |
| 22 | 51 | 52 | 53 | 56 | 57 |
| 23 | 54 | 55 | 57 | 59 | 59 |

Продовження таблиці 3.1.

| | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|
| 24 | 57 | 58 | 60 | 62 | 63 |
| 25 | 60 | 61 | 63 | 65 | 66 |
| 26 | 63 | 64 | 65 | 68 | 69 |
| 27 | 66 | 67 | 68 | 71 | 72 |
| 28 | 68 | 69 | 71 | 75 | 76 |
| 29 | 71 | 72 | 74 | 77 | 78 |
| 30 | 73 | 74 | 76 | 79 | 81 |
| 31 | 76 | 77 | 79 | 82 | 83 |
| 32 | 78 | 79 | 81 | 84 | 85 |
| 33 | 80 | 81 | 83 | 86 | 87 |
| 34 | 82 | 83 | 85 | 88 | 89 |
| 35 | 83 | 84 | 87 | 90 | 92 |
| 36 | 86 | 87 | 89 | 92 | 93 |
| 37 | 87 | 88 | 91 | 94 | 95 |
| 38 | 88 | 90 | 93 | 95 | 96 |
| 39 | 88 | 90 | 95 | 97 | 97 |
| 40 | 90 | 91 | 96 | 98 | 99 |

Аналогічна динаміка спостерігалася і для окружності голови – пропорційне збільшення з 14 по 40-й тиждень, приріст приблизно на 5% щотижнево, починаючи з 20-го тижня (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2.

**Референтні значення окружності голови плода у II-III триместрах
при нормальній вагітності (процентилі)**

| Термін вагітності (тижні) | 5 th мм | 10 th мм | 50 th мм | 90 th мм | 95 th мм |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 14 | 92 | 93 | 99 | 105 | 107 |
| 15 | 101 | 104 | 112 | 118 | 120 |
| 16 | 116 | 118 | 126 | 132 | 134 |
| 17 | 129 | 132 | 138 | 146 | 148 |
| 18 | 141 | 141 | 150 | 157 | 160 |
| 19 | 152 | 154 | 160 | 167 | 170 |
| 20 | 163 | 165 | 171 | 179 | 182 |
| 21 | 174 | 176 | 184 | 192 | 194 |
| 22 | 185 | 188 | 195 | 203 | 206 |
| 23 | 196 | 198 | 206 | 214 | 217 |
| 24 | 207 | 209 | 218 | 226 | 228 |
| 25 | 218 | 220 | 228 | 237 | 240 |
| 26 | 228 | 229 | 239 | 247 | 250 |
| 27 | 239 | 240 | 250 | 258 | 261 |
| 28 | 248 | 250 | 259 | 269 | 273 |
| 29 | 257 | 259 | 269 | 279 | 282 |
| 30 | 265 | 267 | 276 | 286 | 289 |
| 31 | 273 | 276 | 284 | 295 | 297 |
| 32 | 280 | 283 | 292 | 302 | 306 |
| 33 | 286 | 289 | 299 | 308 | 312 |
| 34 | 292 | 295 | 306 | 316 | 319 |
| 35 | 309 | 302 | 313 | 322 | 325 |

Продовження таблиці 3.2.

| | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 36 | 305 | 308 | 318 | 328 | 331 |
| 37 | 309 | 314 | 323 | 333 | 337 |
| 38 | 313 | 319 | 330 | 338 | 342 |
| 39 | 314 | 321 | 332 | 343 | 344 |
| 40 | 315 | 320 | 340 | 350 | 351 |

Референтні значення окружності живота і довжини стегна представлені у таблицях 3.3 та 3.4. Пропорційне зростання цих параметрів спостерігається з 14-го по 40-й тиждень вагітності. Найшвидший ріст у 14-18 тижнів (13% щотижнево), потім стабільно на 8% до 28 тижнів. У III триместрі (29-40 тижнів) ріст плода вже уповільнюється і складає 3% кожного тижня.

Таблиця 3.3.

**Референтні значення окружності живота плода у II-III триместрах
при нормальній вагітності**

| Термін вагітності (тижні) | 5 th мм | 10 th мм | 50 th мм | 90 th мм | 95 th мм |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 14 | 75 | 77 | 83 | 88 | 90 |
| 15 | 85 | 87 | 94 | 101 | 102 |
| 16 | 98 | 100 | 107 | 112 | 115 |
| 17 | 110 | 112 | 119 | 125 | 127 |
| 18 | 122 | 123 | 130 | 137 | 138 |
| 19 | 132 | 134 | 140 | 148 | 150 |
| 20 | 142 | 145 | 152 | 159 | 161 |
| 21 | 152 | 155 | 164 | 171 | 173 |
| 22 | 163 | 167 | 175 | 183 | 185 |

Продовження таблиці 3.3.

| | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 23 | 173 | 177 | 187 | 194 | 196 |
| 24 | 184 | 186 | 197 | 206 | 208 |
| 25 | 195 | 199 | 208 | 217 | 219 |
| 26 | 204 | 209 | 219 | 228 | 230 |
| 27 | 214 | 218 | 230 | 240 | 242 |
| 28 | 226 | 230 | 241 | 252 | 256 |
| 29 | 237 | 241 | 253 | 264 | 268 |
| 30 | 247 | 251 | 264 | 275 | 278 |
| 31 | 255 | 260 | 274 | 285 | 288 |
| 32 | 263 | 270 | 283 | 294 | 298 |
| 33 | 273 | 280 | 293 | 304 | 308 |
| 34 | 281 | 287 | 302 | 314 | 318 |
| 35 | 286 | 295 | 312 | 324 | 327 |
| 36 | 296 | 303 | 322 | 334 | 338 |
| 37 | 304 | 310 | 330 | 341 | 345 |
| 38 | 310 | 318 | 337 | 349 | 353 |
| 39 | 324 | 329 | 347 | 360 | 362 |
| 40 | 311 | 318 | 351 | 362 | 365 |

Таблиця 3.4.

**Референтні значення довжини стегна плода у II-III триместрах
при нормальній вагітності**

| Термін вагітності (тижні) | 5 th мм | 10 th мм | 50 th мм | 90 th мм | 95 th мм |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 14 | 12 | 12 | 14 | 16 | 16 |
| 15 | 15 | 16 | 17 | 19 | 19 |

Продовження таблиці 3.4.

| | | | | | |
|----|----|----|----|----|------|
| 16 | 19 | 19 | 21 | 22 | 23 |
| 17 | 22 | 23 | 24 | 26 | 26 |
| 18 | 25 | 26 | 27 | 29 | 29 |
| 19 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
| 20 | 31 | 31 | 33 | 34 | 35 |
| 21 | 33 | 34 | 36 | 37 | 38 |
| 22 | 36 | 37 | 38 | 40 | 41 |
| 23 | 39 | 40 | 41 | 43 | 43 |
| 24 | 42 | 42 | 44 | 45 | 46 |
| 25 | 44 | 45 | 46 | 48 | 49 |
| 26 | 47 | 47 | 49 | 50 | 51 |
| 27 | 49 | 50 | 51 | 53 | 54 |
| 28 | 51 | 52 | 53 | 56 | 56 |
| 29 | 53 | 54 | 56 | 58 | 59 |
| 30 | 56 | 56 | 58 | 60 | 61 |
| 31 | 58 | 58 | 60 | 62 | 63 |
| 32 | 60 | 60 | 62 | 64 | 65 |
| 33 | 62 | 62 | 64 | 66 | 67 |
| 34 | 63 | 64 | 66 | 68 | 69 |
| 35 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 |
| 36 | 67 | 78 | 70 | 72 | 73 |
| 37 | 68 | 69 | 72 | 74 | 75,4 |
| 38 | 70 | 71 | 74 | 76 | 77 |
| 39 | 71 | 72 | 75 | 78 | 78 |
| 40 | 72 | 74 | 77 | 79 | 80 |

Після встановлення референтних значень БПР, ОГ, ОЖ, ДС для власної вибірки, проведено порівняння потижневих медіан з такими ж даними у Польщі (найближча за етнічним складом популяція), а також

загальноновживаними у світі нормативами Nadlocket. al, які закладені в усі апарати УЗД [181, 182]. Встановлено відсутність статистично значущих відмінностей усіх чотирьох основних біометричних параметрів від груп порівняння, $p > 0,05$ (рис.3.1-3.4).

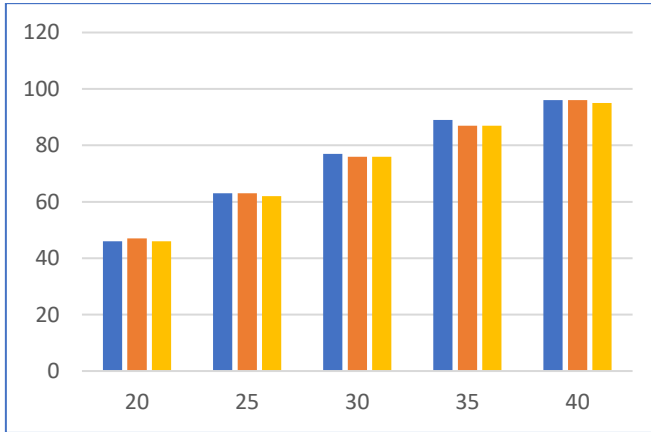


Рис.3.1. Порівняння БПР
(50-й центиль)

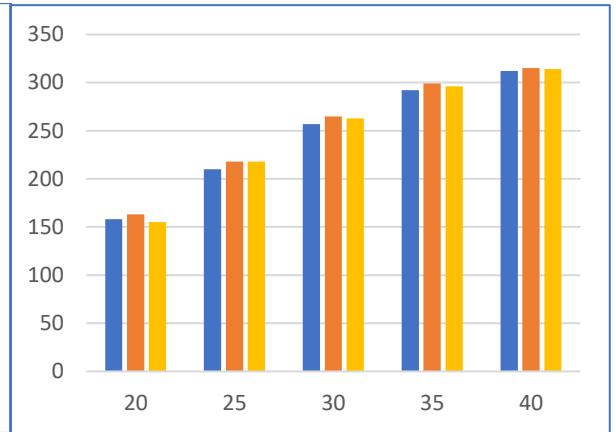


Рис.3.2. Порівняння ОГ
(50-й центиль)

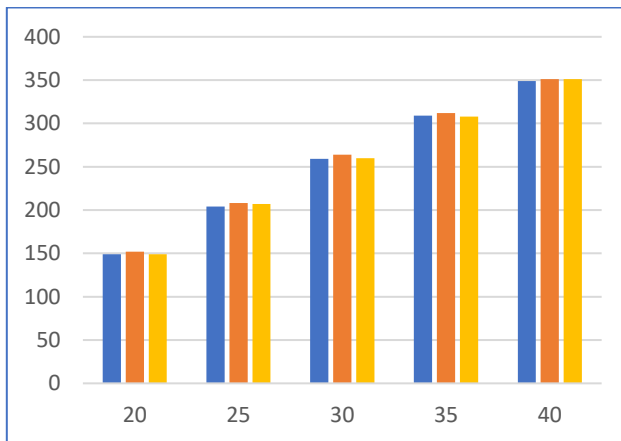


Рис.3.3. Порівняння ОЖ (50-й
центиль)

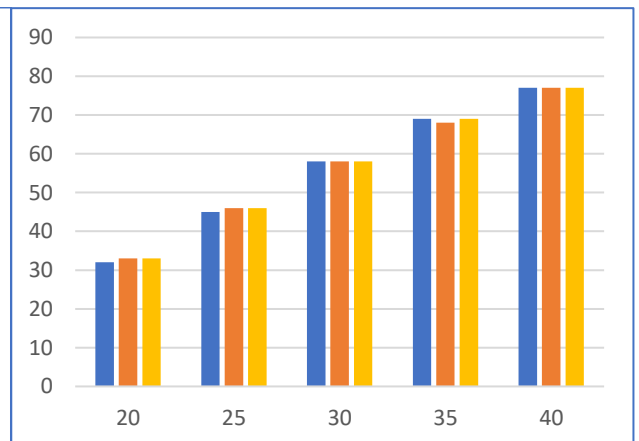


Рис.3.4. Порівняння ДС (50-й
центиль)

З окремих фетометричних параметрів було обраховано нормативні значення довжини КН плода у II триместрі вагітності. Цей параметр було обрано тому, що він, по-перше, має залежність від морфо-фенотипових

національних особливостей, а по-друге, гіпоплазія КН у II триместрі є діагностично значущим ультразвуковим маркером хромосомної патології і суттєво впливає на індивідуальний ризик вагітної, насамперед, за трисомію 21 хромосоми у плода. Тому для запобігання хибно-позитивним результатам УЗ-скринінгу і призначенню зайвих інвазивних втручань, оцінка довжини КН плода має бути максимально точною.

Для обрахунку нормативних значень довжини КН було проаналізовано по 100 вимірів цього параметру з 14 по 22 тижень гестації. Критерії відбору вагітних жінок до цієї групи були аналогічними, як і для визначення референтних значень основних біометричних параметрів БПР, ОГ, ОЖ, ДС. Результати представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Розподіл довжини кістки носа плода у 14-22 тижні вагітності

| Термін (тиж) | 5 перцентиль | 50 перцентиль | 95 перцентиль |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|
| 14 | 2,3 | 3,1 | 4 |
| 15 | 2,8 | 3,6 | 4,5 |
| 16 | 3,5 | 4,3 | 5,0 |
| 17 | 4,1 | 4,8 | 5,6 |
| 18 | 4,7 | 5,3 | 6,1 |
| 19 | 5,1 | 5,8 | 6,6 |
| 20 | 5,4 | 6,1 | 7,0 |
| 21 | 5,7 | 6,5 | 7,5 |
| 22 | 6,0 | 6,9 | 7,9 |

Динаміка росту довжини КН при нормальній вагітності прямо пропорційна гестаційному терміну, однак, ступінь росту значуще відрізняється. Найінтенсивніше (у середньому на 17%) КН збільшується у 14-16 тижнів. Починаючи з 17-го тижня, темпи приросту знижуються і складають

у 17-19 тижнів 10%, у 20-22 тижні – 6% до 6% щотижнево ($P < 0,05$). Гпоплазією КН є зменшення її розміру менше за 5-й перцентиль, тому найважливішим для практиків є саме ці значення.

Далі було виконано порівняння отриманих у дисертаційному дослідженні регіональних значень довжини КН з літературними даними, які найчастіше вживаються лікарями УЗД в Україні - Медведєв М.В. та ін. [183], а також найпоширенішими серед іноземних сонологів нормами Sonek J. et al. [184].

Таблиця 3.6.

Порівняння регіональних медіан довжини кістки носу плода у 14-22 тижні вагітності з даними по інших популяціях (перцентилі)

| Термін (тиж) | J.Sonek et al (2003) | | | Дисертаційне дослідження | | | М.В.Медведєв та ін. (2007) | | |
|-----------------|-------------------------|-----|-----|-----------------------------|-----|-----|----------------------------------|-----|-----|
| | 5 | 50 | 95 | 5 | 50 | 95 | 5 | 50 | 95 |
| 14 | 2,5 | 3,8 | 5,3 | 2,3* | 3,1 | 4 | 2,8 | 3,3 | 3,8 |
| 15 | 3,0 | 4,3 | 5,7 | 2,8* | 3,6 | 4,5 | 3,6 | 4,1 | 4,6 |
| 16 | 3,4 | 4,7 | 6,2 | 3,5* | 4,3 | 5,0 | 3,9 | 4,4 | 4,9 |
| 17 | 4,0 | 5,3 | 6,6 | 4,1 | 4,8 | 5,6 | 4,1 | 4,6 | 5,1 |
| 18 | 4,3 | 5,7 | 7,0 | 4,7 | 5,3 | 6,1 | 4,6 | 5,2 | 5,8 |
| 19 | 5,0 | 6,3 | 7,9 | 5,1 | 5,8 | 6,6 | 4,9 | 5,5 | 6,1 |
| 20 | 5,2 | 6,7 | 8,3 | 5,4 | 6,1 | 7,0 | 5,5 | 6,3 | 7,1 |
| 21 | 5,6 | 7,1 | 9,0 | 5,7 | 6,5 | 7,5 | 5,8 | 6,6 | 7,4 |
| 22 | 5,8 | 7,5 | 9,3 | 6,0 | 6,9 | 7,9 | 6,1 | 6,9 | 7,7 |

* $p < 0,05$ при порівнянні з даними М.В.Медведєва [183],

Дані таблиці чітко вказують, що у термінах 14-18 тижнів регіональні норми довжини КН у II триместрі статистично значуще відрізняються від норм

Медведєва М.В. $p < 0,05$ Отже, використання цих літературних даних для стратифікації гіпоплазії КН може однозначно призвести до хибно-позитивних результатів і штучному підвищенню індивідуального ризику хромосомних трисомій. Обчислені у дисертаційному дослідженні нормативи довжини КН можна рекомендувати до широкого використання лікарями з пренатального УЗД в Україні.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що основні біометричні параметри плодів, за якими розраховується вага дитини, у дослідженій вибірці вагітних жінок із Львівської області не відрізняються від загальноновживаних референтних значень, обрахованих Nadlock et al. у 1984 році. Отже, для коректної оцінки ваги дитини і діагностики ВВР, пов'язаних із порушеннями кісткової системи плода (скелетні дисплазії, мікроцефалія) або перинатальних ускладнень (затримка росту плода) можна використовувати всі ультразвукові сканери, в налаштуваннях яких за замовчуванням встановлено цифрові параметри Nadlock. Довжина КН плода у 14-18 тижнів відрізняється від даних інших популяцій. Отже, ці літературні значення не можуть бути рекомендованими для використання в клінічній практиці у ході пренатальної діагностики.

3.2 Порівняльний аналіз частоти та спектру вроджених вад розвитку плода, виявлених при ультразвуковому дослідженні у різні гестаційні терміни

Серед усієї вибірки обстежених за 2019-2022 роки 17280 вагітних жінок, яким виконувалося ультразвукове обстеження, пренатально було виявлено 248 (1,44%) випадків ВВР плода. Проведено комплексний аналіз цих випадків для вивчення частоти виявлення ВВР залежно від строку проведення УЗД, а також спектру вад розвитку, доступних для діагностики у різні гестаційні терміни.

У I триместрі вагітності було діагностовано – 75/248 (30,3%) випадків ВВР, у II триместрі - 146/248 (58,9%) випадків ВВР, у III триместрі – 27/248 (10,8%) випадків (рис.3.5).

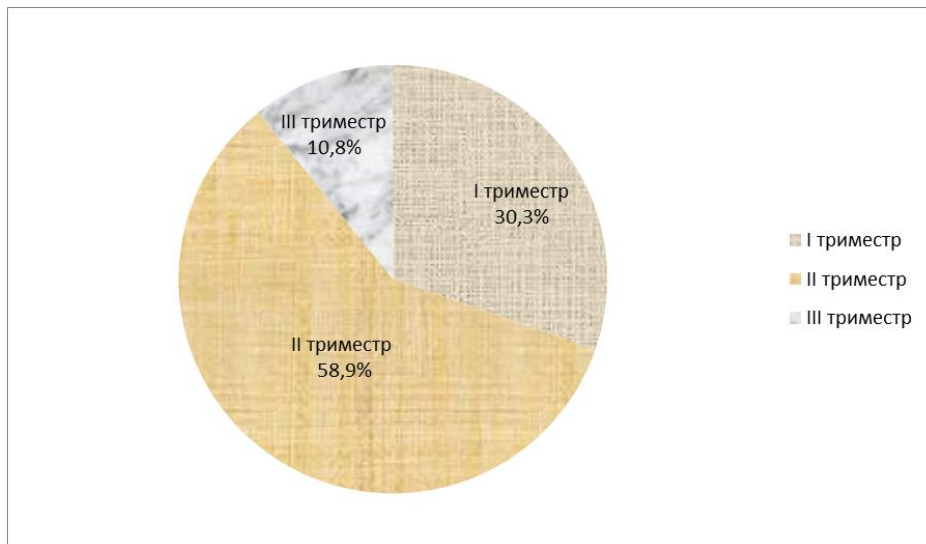


Рис. 3.5. Частота пренатального виявлення вроджених вад розвитку в різні триместри вагітності.

Аналіз отриманих даних показав, що найбільше ВВР плоду – (58,9%) було виявлено у II триместрі вагітності. Але третина із загальної кількості – 30,3%, була доступна для діагностики вже у I триместрі вагітності, решта 10,8% - у III триместрі. Ці результати підкреслюють діагностичні можливості сучасного раннього ультразвуку, який дає можливість не тільки виключати грубі летальні анатомічні дефекти та виявляти ехо-маркери хромосомної патології, а й діагностувати інші поширені вади розвитку.

Саме таке заключення підтверджує аналіз структури/спектру вроджених ВВР залежно від терміну їхньої пренатальної діагностики. У загальній групі виявлених ВВР (248 випадків) найчастіше зістрічалися аномалії серця та/або великих судин – 71/248 (28,6%), також вади центральної нервової системи – 48/248 (19,4%), вади кістково-м'язової системи – 43/248 (17,4%), та вади обличчя – 36/248 (14,5%) (табл. 3.7.)

Таблиця 3.7

Частота і структура ВВР у плода, що діагностовано у жінок на УЗД в різні терміни вагітності

| Структура ВВР | Частота ВВР (п/%) / Термінвагітності | | | | | | Всього | |
|----------------------------------|--------------------------------------|------|-------------|------|--------------|------|--------|-------|
| | I триместр | | II триместр | | III триместр | | | |
| | п | % | п | % | п | % | п | % |
| ВВР центральної нервової системи | 13 | 5,2 | 30 | 12,1 | 5 | 2,0 | 48 | 19,4 |
| ВВР серцево-судинної системи | 19 | 7,7 | 42 | 16,9 | 10 | 4,0 | 71 | 28,6 |
| ВВР сечовидільної системи | 4 | 1,6 | 17 | 6,9 | 4 | 1,6 | 25 | 10,1 |
| ВВР кістково-м'язової системи | 16 | 6,5 | 23 | 9,3 | 4 | 1,6 | 43 | 17,4 |
| ВВР обличчя | 17 | 6,9 | 19 | 7,7 | 0 | 0 | 36 | 14,5 |
| ВВР шлунково-кишкового тракту | 1 | 0,4 | 3 | 1,2 | 3 | 1,2 | 7 | 2,8 |
| ВВР легень | 1 | 0,4 | 7 | 2,8 | 1 | 0,4 | 9 | 3,6 |
| МВВР | 4 | 1,6 | 5 | 2,0 | 0 | 0 | 9 | 3,6 |
| Всього: п=248 | 75 | 30,4 | 146 | 58,9 | 27 | 10,9 | 248 | 100,0 |

У тому числі було діагностовано 9 випадків множинних природжених ВВР (3,6% від загальної кількості), з них 4 – вже у I триместрі, а 5 – у II триместрі вагітності. За нозологією це були поєднані ВВР центральної нервової системи + ВВР серця – 4 випадки, ВВР серця + ВВР шлунково-кишкового тракту (рис. 3.6).

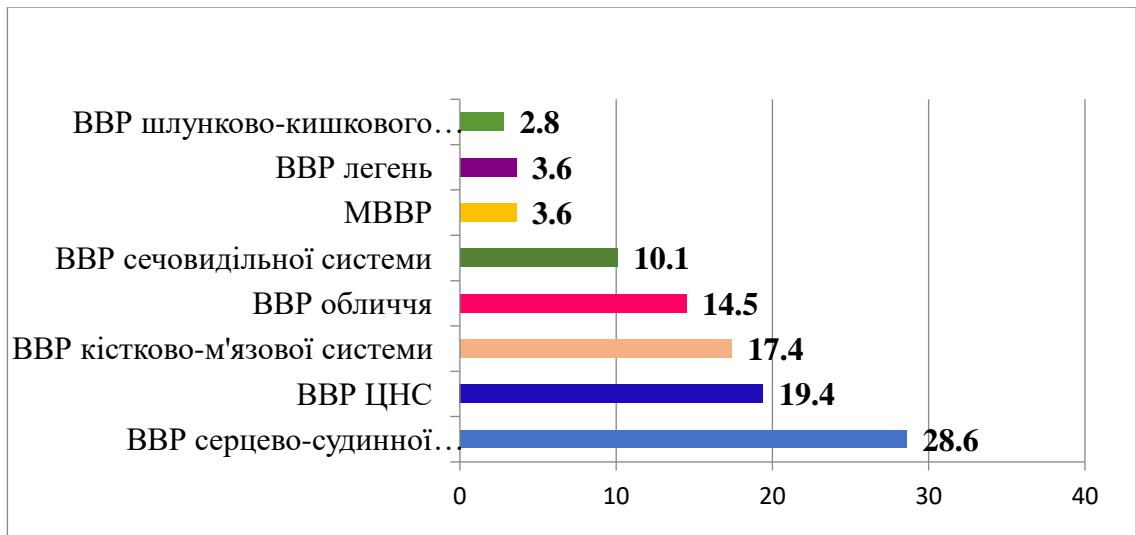


Рис. 3.6 Структура вроджених вад розвитку, що діагностовані у вагітних жінок обстеженої групи за весь період гестації.

Спектр діагностованих вад розвитку плода відрізнявся між триместрами вагітності і залежав від нозологічної форми ВВР, про що свідчать дані наступного етапу дослідження (рис. 3.7).

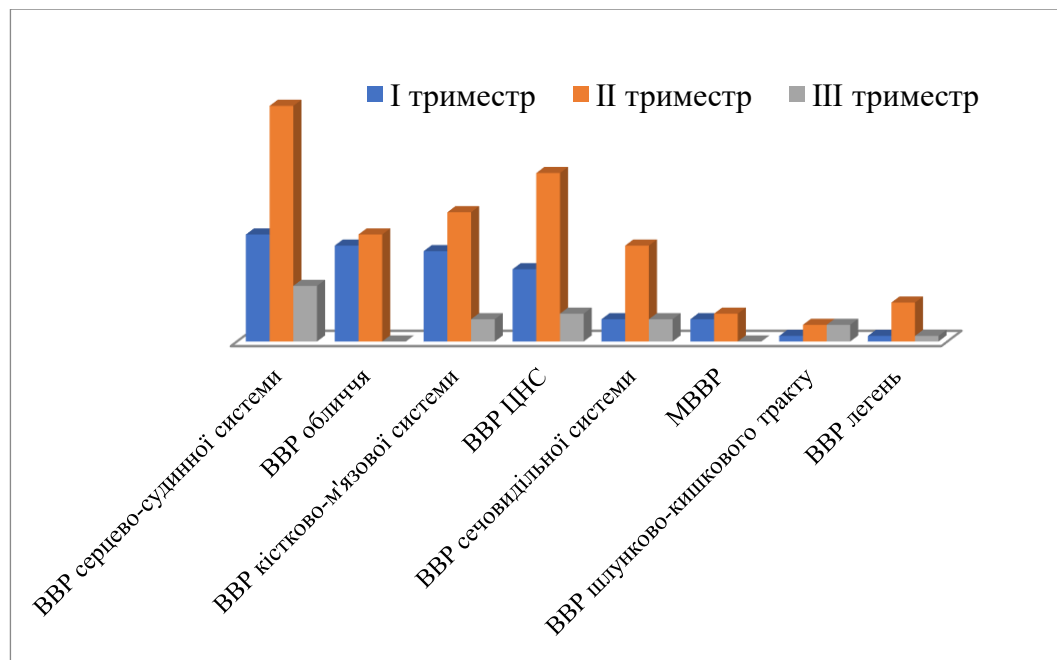


Рис. 3.7. Структура діагностованих вроджених вад розвитку плода залежно від триместру гестації.

У I триместрі вагітності (11-13 тижнів) домінували аномалії розвитку серцево-судинної системи 19/75 (25,3%), вади обличчя – 17/75 (22,7%), ВВР кістково-м'язової системи – 16/75 (21,3%), ВВР центральної нервової системи 13/75 (17,3%) - рис.3.8.

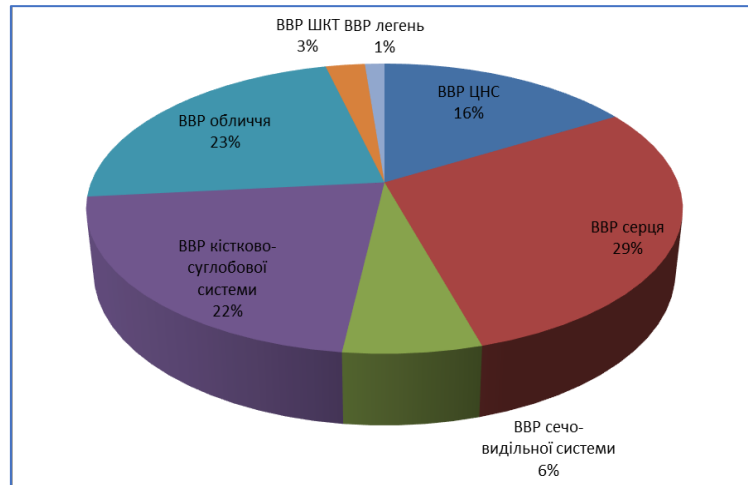


Рис. 3.8. Структура діагностованих вроджених вад розвитку плода у I триместрі гестації.

Структура ВВР у II триместрі вагітності наступною: ВВР серцево-судинної системи становили – 42/146 (28,8%) найчастіше, як і в більш ранні терміни, ВВР ЦНС – 30/146 (20,5%), ВВР кістково-м'язової системи – 23/146 (15,8%), ВВР обличчя – 19/146 (13,0%) – рис.3.9.

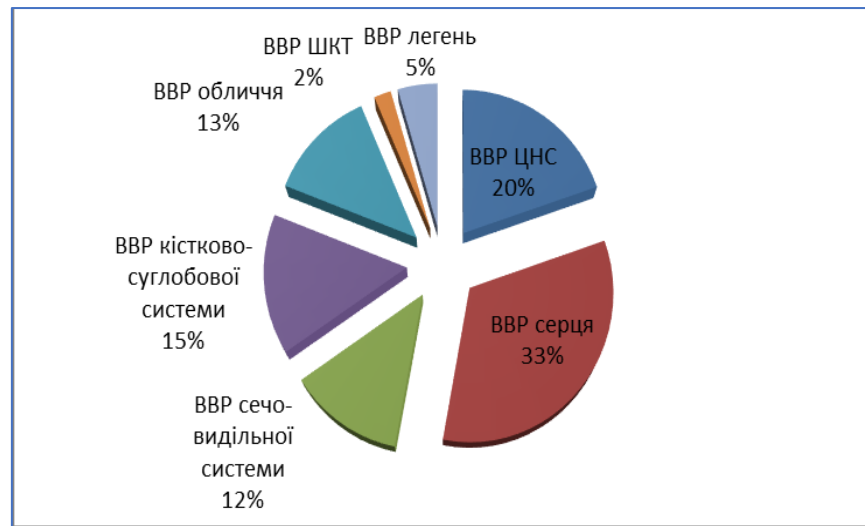


Рис. 3.9 Структура діагностованих вроджених вад розвитку плода у II триместрі гестації.

В структурі ВВР, що діагностувалися при УЗД у III триместрі вагітності найчастіше діагностувалися ВВР серцево-судинної системи – 10/27(37%), ВВР ЦНС – 5/27 (18,5%), ВВР сечовидільної системи та ВВР кістково-м'язової системи – по 4/27 кожного (14,8%) – рис. 3.10.

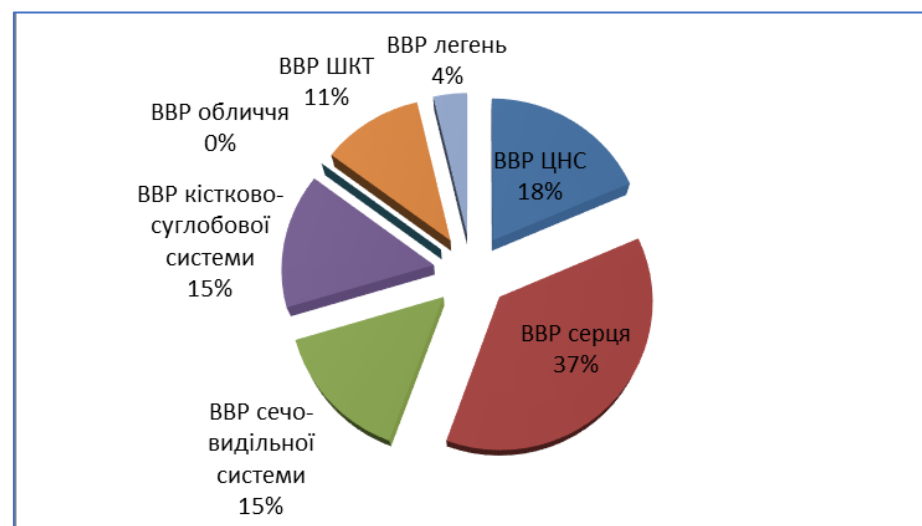


Рис. 3.10 Структура діагностованих вроджених вад розвитку плода у III триместрі гестації.

Провівши аналіз оцінено діагностичні можливості УЗД для окремих нозологічних форм ВВР. Встановлено, що (58,9%) ВВР були діагностовані при УЗД у II триместрі вагітності. І це зумовлено не тільки пізнім звертанням вагітних жінок для першого УЗД скринінгу (після 12 тижнів), а й більш пізнім формування анатомічних дефектів низки систем та органів плода в перинатальному періоді. Найпоказовішими в цьому сенсі є вади ЦНС плода. Із загальної кількості діагностованих вад ЦНС (48 випадків), 13 (27%) були діагностовані у I триместрі. Вони були представлені переважно летальними вадами, які формуються у ранні гестаційні терміни через порушення ембріогенезу і чітко візуалізуються при експертному УЗД – акранія, аненцефалія/екзенцефалія, голопрозенцефалія, частина великих спино-мозкових кил (рис. 3.8 – 3.10).



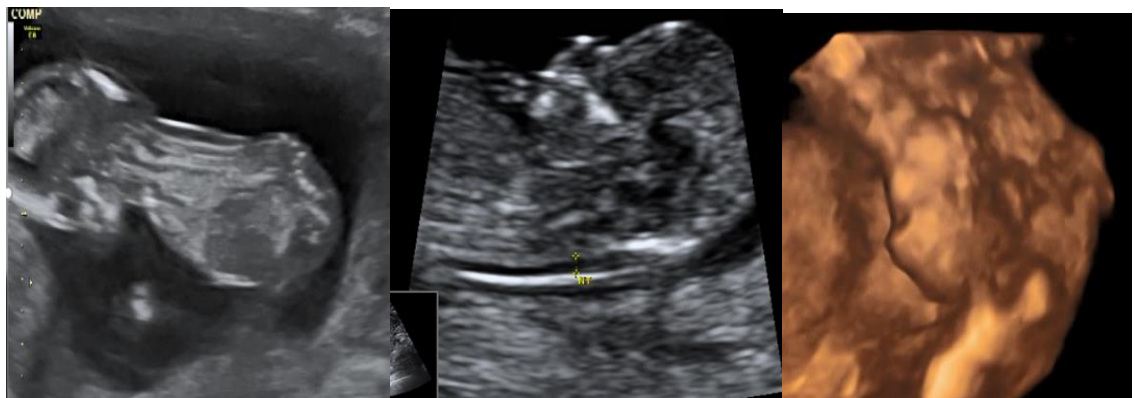
Рис. 3.8. Плід з акранією 3-Д реконструкція, 12 тижнів 1 день



а

б

Рис. 3.9. 3-Д реконструкція плода із вадами розвитку обличчя: а) пробошизанофтальмія, 12 тижнів 1 день, б) плід з алобарною голопрозенцефалією, 12 тижнів 1 день.



а

б

в

Рис. 3.10 Плід зі spina bifida: а) сагітальний зріз із візуалізацією деформації хребта; б) сагітальний зріз із змінами інтракраніального простору; в) 3-Д реконструкція, 12 тижнів 4 дні.

Але 62,5% випадків діагностованих вад ЦНС стали доступними для візуалізації тільки у II триместрі, коли їхні клінічні прояви в пренатальному періоді стали більш вираженими (спинномозкові кили, агенезія/дисплазія мозочка, тромбоз синусів твердої оболонки, енцефалоцеле, синдром Денді-

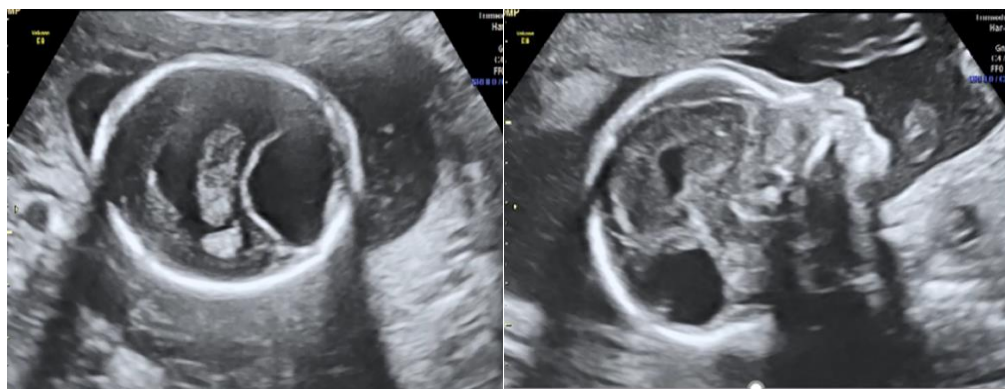
Уокера, поренцефалія тощо) – рис. 3.11. - 3.13.



Рис. 3.11. Плід з синдромом Денді-Уокера, 17 тижнів 5 днів тижнів.

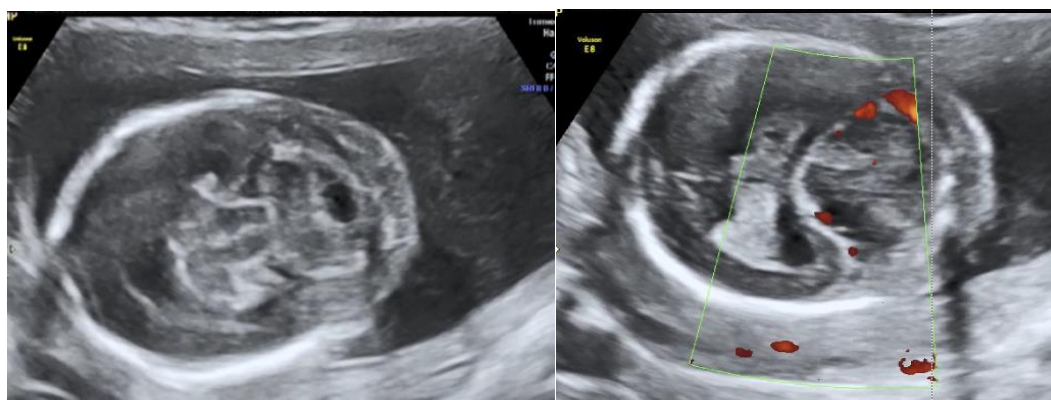


Рис. 3.12. Плід з ромбоцефалосинапсисом, 17 тижнів 3 дні.



а

б

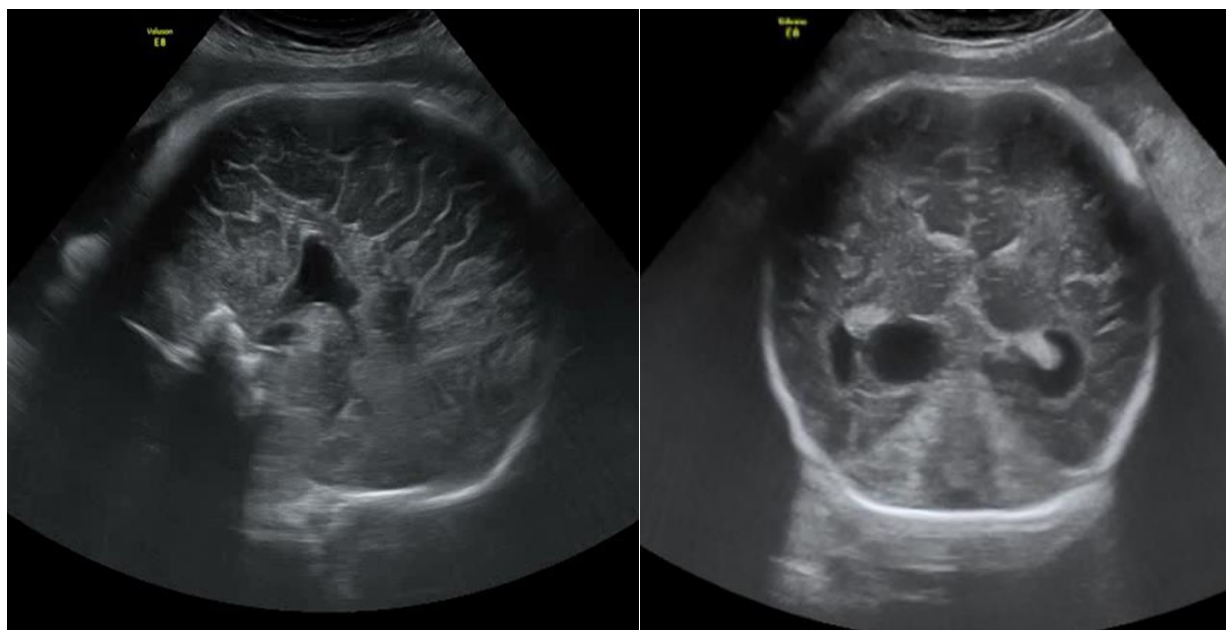


в

г

Рис. 3.13 а) плід з тромбозом синусів твердої оболонки в поєднанні із алобарною голопрозенцефалією, б) сагітальний зріз в), наявний мозочок і нормальна задня черепна ямка г) візуалізація тромбозу із застосуванням енергетичного однонаправленого доплера, 22-23 тижні.

Такі нозології, як агенезія мозолистого тіла, тератоми, мікролісенцефалія, судинні мальформації переважно можна візуалізувати лише у III триместрі вагітності (рис.3.14-3.15).



а

б

Рис. 3.14 а) плід з агенезією мозолистого тіла, сагітальний зріз; б) фронтальний зріз із арахноїдальними кистами, які супроводжують агенезію мозолистого тіла, 37 тижнів 1 день.

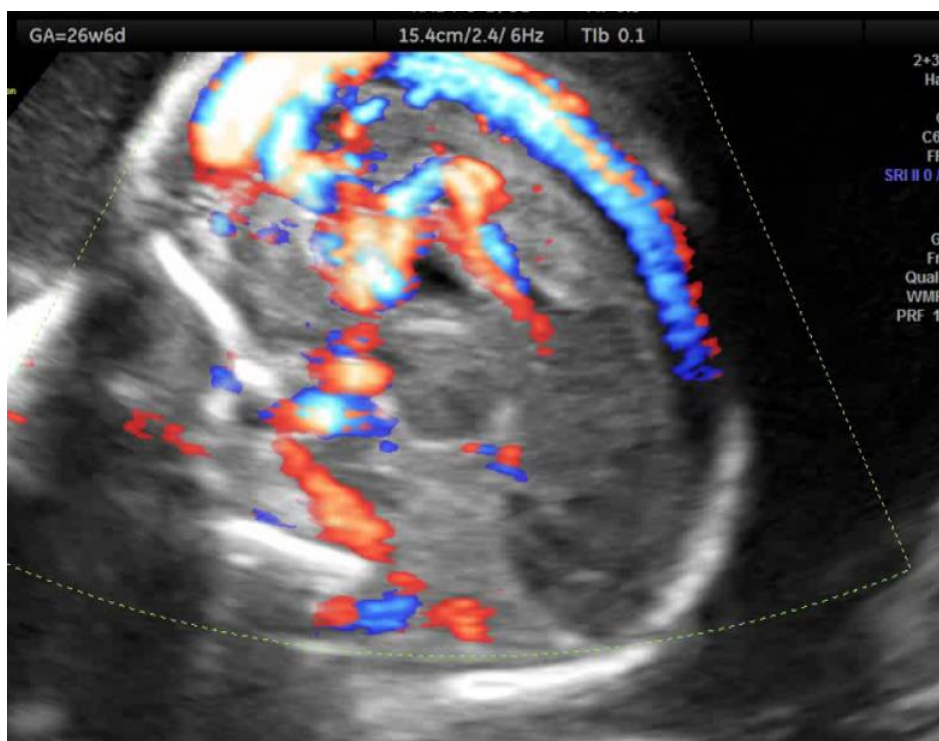


Рис. 3.15 Плід з судинною мальформацією, з використанням двохнаправленого енергетичного доплера 26 тижнів 6 днів.

Проте, найбільшу групу ВВР плода впродовж всіх термінів вагітності діагностували вади серця, які становили 31,5% від усієї вродженої патології. Виявлення значного відсотка вад розвитку серцево-судинної системи саме у пренатальному періоді дає можливість у майбутньому своєчасно надати кардіологічну та кардіохірургічну допомогу дитині після народження і уникнути тактичних помилок при веденні пацієнтів у неонатальному періоді. Близько 50% серцевих аномалій припадає на складні вади серця, при яких надання спеціалізованої медичної допомоги необхідно в перші дні, місяці, а часом і в перші години життя дитини [185,186]. За даними літератури, серед дітей, які народжуються з серцевими аномаліями, 14% помирають у перший тиждень життя, 25% - протягом першого місяця, близько 40% - не доживають до 1-го року [187, 188]. Ці дані підкреслюють актуальність наукових досліджень з удосконалення пренатального УЗД, яке має важливе значення для своєчасної діагностики кардіальних аномалій плода під час вагітності.

3.3. Особливості генетичного консультування і тактики пренатальної діагностики при виявленні вроджених вад розвитку плода (аналіз складних практичних випадків)

Представлені нижче клінічні випадки демонструють послідовність та взаємозв'язок діагностичного процесу і модифікованих автором алгоритмів у встановленні пренатального діагнозу ВВР плода.

Клінічний випадок 1:

Вагітна 22 роки, вагітність друга, має обтяжений акушерсько-генетичний анамнез – перша вагітність завмерла у 8 тижнів. Цитогенетичні дослідження абортного матеріалу та генетичне консультування родини перед плануванням II вагітності не проводилися. Під час УЗД у I триместрі вагітності діагностовано множинні ВВР плода, термін вагітності по КТР – 13 тижнів 3 дні.

МВВР у плода: гідрома ший, розміром 23x19мм, тотальний набряк м'яких тканин. ВВР серцево-судинної системи: Конотрункальна вада серця. ВВР

сечо-видільної системи: Мегацистік. ВВР центральної нервової системи – дилатація IV шлуночка, патологія задньої черепної ямки. Комплекс мінорних ехо-маркерів – гіпоплазія носової кістки, реверсний кровоплин в венозній протоці, єдина артерія пуповини.

Клінічний висновок: виявлено симптомокомплекс множинних ВВР, який може бути специфічний для синдрому Едвардса (трисомія 18), високий ризик завмирання плода – рис. 3,16-3,17.



Рис.3.16 Кистозна гігрома ший. Патологія задньої черепної ямки, 13 тижнів 3 дні.

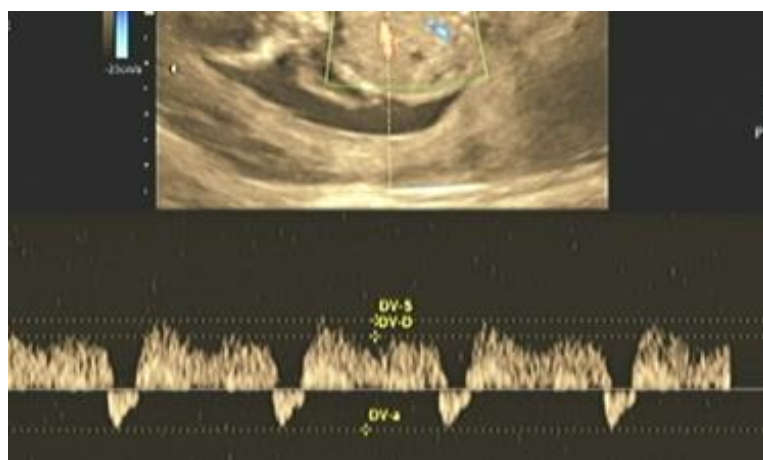


Рис. 3.17 Реверсний кровоплин у венозній протоці, 13 тижнів 3 дні.

За бажанням родини та після проведення пренатального консилиуму, вагітність була перервана. У ворсинах хоріону абортівного матеріалу проведено молекулярно-цитогенетичний FISH-аналіз на порушення кількості 8 хромосом, не виявлено кількісних порушень досліджуваних хромосом у матеріалі. Зважаючи, що FISH метод не дає можливість отримати інформацію щодо структурних перебудов у хромосомах, а також з врахуванням обтяженого репродуктивного анамнезу, у ході генетичного консультування перед плануванням III вагітності було досліджено каріотип подружжя.

Цитогенетичний висновок: каріотип 46,XX,t(6;17)(q27;q23).

При обстеженні 20-ти метафазних пластинок встановлено жіночий каріотип з транслокацією між хромосомами 6 та 17.

Таким чином, встановлено, що жінка є носієм збалансованої хромосомної структурної перебудови між 6 та 17 хромосомами, що при генетичних розрахунках дає високий генетичний ризик хромосомних аномалій у нащадків (до 30%). Ця інформація була роз'яснена родині, проведено прееконтцепційну профілактику перед плануванням вагітності. Родині рекомендовано проведення інвазивних обстежень при кожній природній вагітності (амніоцентез) або як опцію ЕКЗ з доімплантаційним тестуванням ембріонів.

III вагітність під спостереженням в МЦ «ЕХОМЕД». У I та в II триместрах при УЗД не виявлено патологію у плода, результати біохімічного скринінгу також в межах норми – рис. 3.18.



а

б

в

Рис. 3.18 а) серединний зріз профілю плода в I триместрі без патологічних змін; б) два симетричні шлуночки із одно напрямленим рухом крові при кольоровій доплерометрії; в) вихідні тракти, великі артерії симетричні із однонаправленим рухом крові при кольоровій доплерометрії.

Проведено інвазивну допологову діагностику - амніоцентез в 17 тижнів із наступним цитогенетичним дослідженням, отримано нормальний жіночий каріотип плода (рис.3.19). Вагітність закінчилася народженням здорової доношеної дівчинки .

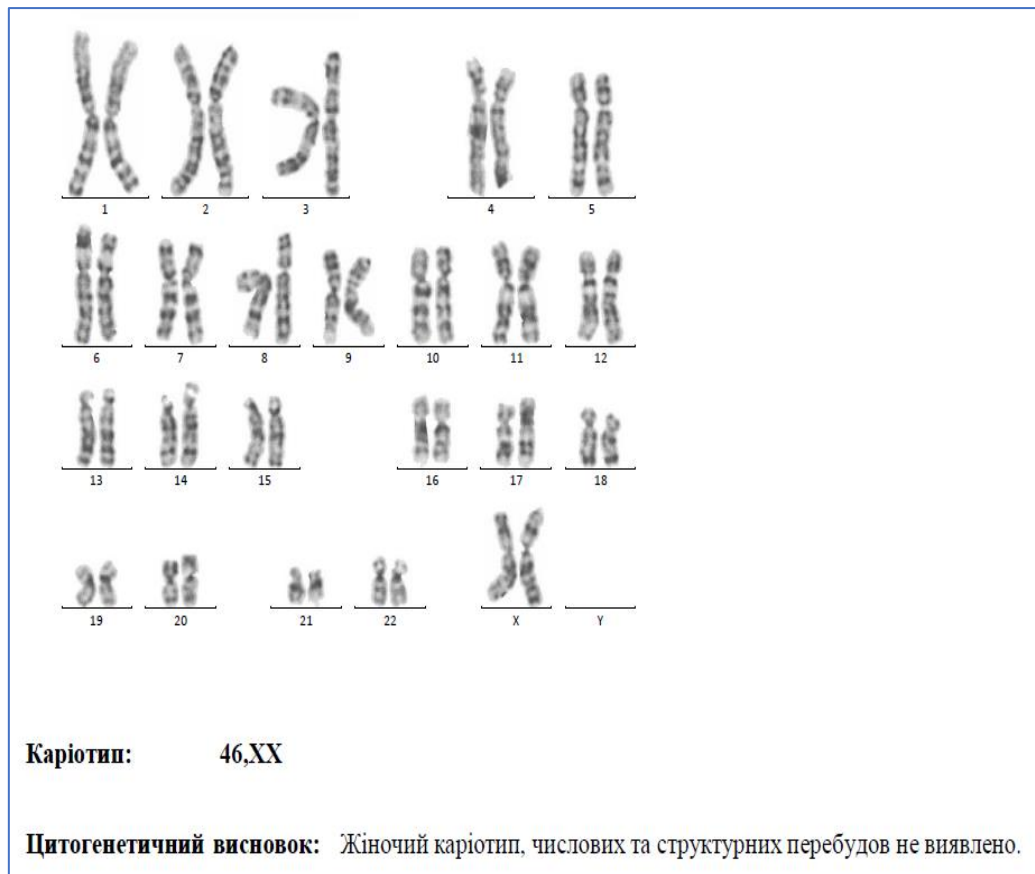


Рис 3.19 Каріотип плода 46,XX, вагітність 18-19 тижнів.

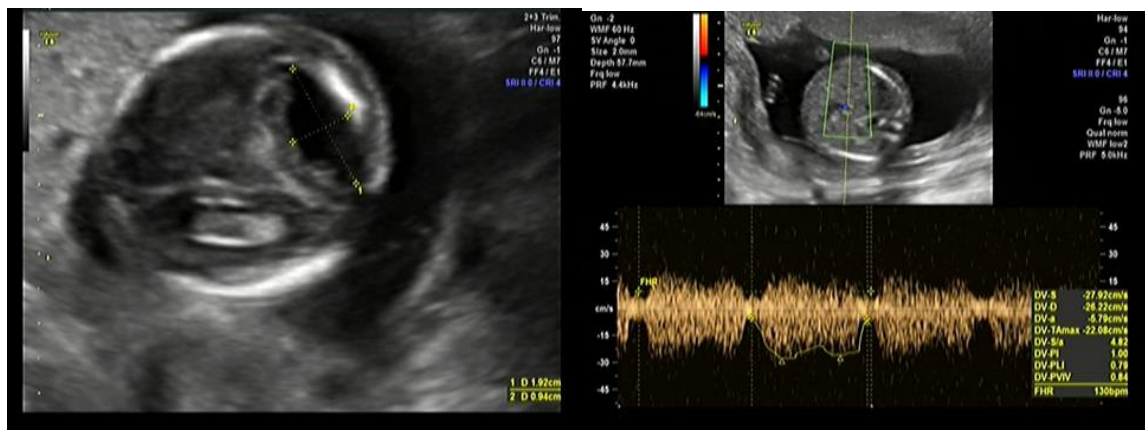
Отже, у кожному випадку діагностики МВВР плода в пренатальному періоду, особливо в поєднанні з обтяженим репродуктивним анамнезом жінки, необхідно інформувати пацієнтів про необхідність генетичних дообстежень плода і всієї родини. Завдяки уточненню природи вад розвитку заходи пренатальної діагностики при наступних вагітностях плануються вчасно і більш точні.

Клінічний випадок 2:

Вагітна 23 років, вагітність перша, перебіг неускладнений, спадковість щодо вродженої спадкової патології не обтяжена. Скерована лікарем акушер-гінекологом підозрою на ВВР у плода у терміні 17-18 тижнів.

При експертному УЗД у плода діагностовано МВВР: вада ЦНС: дефект хробака мозочка, киста задньої черепної ямки, синдром Денді Уокера. Вада серця: ДМШП з декстрапозицією аорти, асиметрія великих артерій на v-sign.

Вада кістково-м'язової системи: "флексорна" установка кистей, вкорочення І пальця стопи. Стигми дизембріогенезу – низько посаджені вушні раковини, мікроретрогнатія. Низька плацентація – рис. 3.20-3.22.



а

б

Рис 3.20 Вроджена вада розвитку центральної нервової системи: а) киста задньої черепної ямки; б) нормальний кровоплин у венозній протоці в 17-18 тижнів.



а

б

Рис 3.21 Нормальний профіль плода: а) із нормально сформованою носовою кісткою; б) нормальний хід великих артерій, без асиметрії із одно-направленим рухом крові при кольоровій доплерометрії.



Рис 3.22 Киста задньої черепної ямки. Зріз на рівні порожнини прозорої перетинки із нормальним поділом на дві півкулі без ознак порушеної ліквородинаміки (17-18 тижнів).

Вагітність була перервана за медичними показами, рішенням родини та після проведеного пренатального консилиуму. Каріотип плода був досліджений після переривання вагітності FISH-методом кількісних порушень у досліджуваних 8 хромосомах не виявлено.

На етапі планування наступної вагітності, незважаючи на нормальний результат FISH-аналізу плода з МВВР, проведено цитогенетичне обстеження подружжя. Каріотип чоловіка у нормі – 46,XY. Каріотип жінки – 46,XX,inv(6)(p25q23). Виявлено збалансовану структурну аберацію – перицентричну інверсію хромосоми 16 з точками розриву-з'єднання p 25 і q 23.

Проведено прекоцепційно профілактику, заплановано другу вагітність та проінформовано подружжя щодо необхідності додаткових інвазивних досліджень в II триместрі - амніоцентезу із наступним цитогенетичним дослідженням.

Вагітність друга була планована, бажана, протікала без ознак загрози у I триместрі.

Для УЗД вагітна звернулася в 11 тижнів. У плода знову були виявлені

множинні вади: ВВР серця: АВ-комунікація при трансвагінальному дослідженні, з декстрапозицією аорти та гіпоплазією ЛА (додаткові дані про незбалансовану АВ-комунікацію), патологічний V-sign. Реверсний кровоплин у венозній протоці. ВВР ЦНС: вентрикуломегалія, розширення задньої черепної ямки. ВВР передньої черевної стінки: омфалоцеле. Комплекс ехо-маркерів: аплазія кістки носу, потовщений комірцевий простір, флексорна установка кистей.

За даними біохімічного скринінгу виявлено знижені рівні PAPP-A 0,32 МОМ і вільного бета-ХГЛ 0,3 МоМ, а середній розмах норми 0,5-2,5 МоМ. Обраховані індивідуальні ризики трисомій 21/18 хромосом у плода прогнозовано вийшли високими - >1:4.

Доцільність інвазивних дообстежень у II триместрі вагітності була сумнівна, оскільки наявні множинні ВВР у плода зумовлюють несприятливі прогнози - перинатальний і віддалений для здоров'я майбутньої дитини. Ультразвукові дані були показом до переривання даної вагітності вже у I триместрі. Однак, уточнення природи МВВР було принципово важливим для визначення етіології вад і прогнозу на майбутнє.

Зважаючи, що при двох вагітностях комплекс МВВР у плодів був дуже подібним, існує висока ймовірність незбалансованого хромосомного набору плодів як причини формування вад - за рахунок втрат генетичного матеріалу у точках розриву -возз'єднання на короткому та довгому плечах хромосоми 6, у районі перичентричної інверсії. Теоретичний ризик повторення може складати до 20%. Якщо б підтвердилася незбалансована хромосомна аберація у плода внаслідок носійства матір'ю збалансованої хромосомної перебудови, то найраціональнішою рекомендацією генетика для цієї родини було б використання допоміжних репродуктивних технологій (ЕКЗ), проведення на доімплантаційному етапі специфічної діагностики ембріона методом PGD-SR.

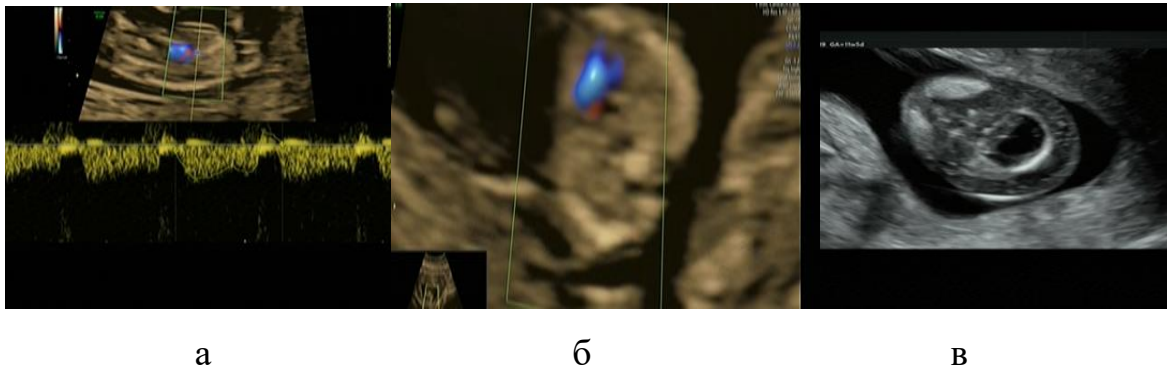


Рис. 3.23 набряк плода: а) реверсний кровоплин у венозній протоці; б) патологічний хід великих артерії, однонаправлений, відсутній типовий V-sign, асиметрія судин; в) візуалізовано дилатацію задньої черепної ямки в 11 тижнів.

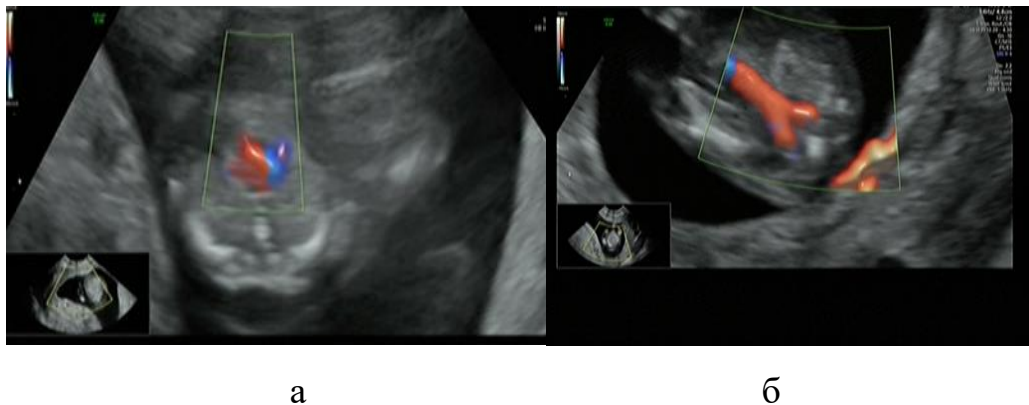


Рис. 3.24 Патологічні зміни у плода: а) патологічні два шлуночки із асиметрією і не розділені, що свідчить про незбалансовану АВ-комунікацію; б) наявні 2 артерії пуповини на зрізі сечового міхура.

Цей клінічний випадок ілюструє можливості ранньої пренатальної ультразвукової діагностики вад розвитку. Застосування єдиного методу УЗД не дає можливості визначити точну причину формування патології у плода. Дуже важливими є уточнюючі обстеження – інвазивні, абортівного матеріалу, цитогенетичні аналізи подружжя. Проаналізовані випадки чітко демонструють, що нормальний результат FISH-аналізу в абортівному матеріалі не виключає наявності хромосомної патології у ембріона. Саме в таких випадках «норми» потрібно обов'язково досліджувати хромосомний

набір батьків задля виключення носійства структурних хромосомних перебудов, які зумовлюють підвищений ризик повторення ВВР при наступних вагітностях. Своєчасне і адекватне генетичне консультування таких родин необхідне для визначення точного прогнозу нащадків, подальшого планування вагітності, вибору правильної тактики пренатальних втручань або застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Висновки: цей розділ дисертаційної роботи показав діагностичні можливості сучасного УЗД, можливо виявити у I триместрі вагітності 30,3% вад розвитку, у II триместрі – 58,9% вад розвитку, у III триместрі вагітності – 10,8% вад, які становлять резерв для покращення пренатальної діагностики ВВР плода.

В структурі ВВР плода, що діагностувались при УЗД вагітних, на I місці були ВВР серцево-судинної системи – 28,6%, на II місці – ВВР центральної нервової системи – 19,4%, на III місці - ВВР кістково-м'язової системи – 17,4%. Із даних про частоту і структуру вродженої патології плода у вагітних жінок у Львівській області створено базу даних родин з підвищеним генетичним ризиком, що буде сприяти покращенню ефективності пренатальної оцінки стану плода у жінок групи ризику вродженої патології.

Висновки до розділу 3:

Встановлено, що для коректної оцінки передбачуваної маси плода і діагностики вроджених вад розвитку, пов'язаних із порушеннями кісткової системи або затримки росту плода, можна використовувати всі ультразвукові сканери, в налаштуваннях яких за умовчанням встановлено цифрові параметри Hadlock, так як нормативні значення основних біометричних параметрів плода (БПР, ОГ, ОЖ, ДС) у дослідженій вибірці вагітних Львівської області статистично істотно не відрізняються від загальноновживаних референтних значень. У термінах 14-16 тижнів регіональні норми довжини КН у II триместрі статистично значуще відрізняються від норм Медведєва М.В. Отже, використання цих літературних даних для стратифікації гіпоплазії КН може однозначно призвести до хибно-позитивних результатів і штучному

підвищенню індивідуального ризику хромосомних трисомій. Обчислені у дисертаційному дослідженні нормативи довжини КН можна рекомендувати до широкого використання лікарями з пренатального УЗД в Україні.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Sharhorodska YeB, Shkolnik OS, Makukh NV, Korinec YaM, Prokopchuk NM. Retrospective analysis of the spectrum of congenital heart defects in newborns and the timing of their diagnosis. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018; (6):315-22. doi:10.21272/jcemr.
2. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностовано неінвазивними та інвазивними методами за 2019-2021 рр. Медичний форум. 2021;(24):38-42.
3. Вовк ЮМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Рання пренатальна діагностика розвитку плодів. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;(22):4-11.
4. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується ультразвуковими методами. Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 60-річчя від дня народження д.м.н., проф. Юрія Йосифовича Гаврилюка (1960-2020); 2020 Черв 12; Львів, Україна. Львів; 2020:89-92.
5. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Школьник ОС. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними методами. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020;26: 27-30.
6. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Частота та структура вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними та інвазивними методами серед населення Львівської області.

Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2021;29:47-53. URL: http://178.20.159.39/zhurnaly/29_2021.pdf.

7. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Шкільник ОС. Ultrasound diagnosis of the stomach of human fetuses. Development, education, culture: integration trends in the modern world. Proceedings of the XIV Inter Sci Pract Conf. 2023 Apr 11-14; Oslo, Norway. International Science Group; 2023. P. 215-220. URL: <https://isg-konf.com/development-education-culture-integration-trends-in-the-modern-world>.

9. Прокопчук Н, Ніколенко М, Корінець Я, Іванів Ю. Оцінка результатів пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плоду у жінок в різні терміни гестації. Перспективи та інновації науки»(Рубрика «Медицина»). 2023; 10(28): 796-808. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10\(28\)-796-808](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10(28)-796-808).

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНІ, УЛЬТРАЗВУКОВІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛОДІВ З РІЗНОЮ ТОВЩИНОЮ
КОМІРЦЕВОГО ПРОСТОРУ І ТРИМЕСТРУ У ВАГІТНИХ ГРУПИ
ВИСОКОГО ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ

Максимально рання пренатальна діагностика ВВР і хромосомної патології має беззаперечні переваги як з медичної, так і з етичної та психо-емоційної точки зору. Маючи в арсеналі широкий спектр методів допологового обстеження, одним з найвагоміших чинників є своєчасне та ефективне формування груп високого генетичного ризику та оптимальний алгоритм пренатальної діагностики залежно від клінічної ситуації. Цей розділ роботи присвячений цим важливим питанням.

4.1. Аналіз спектру хромосомних аномалій в матеріалі завмерлих вагітностей залежно від гестаційного терміну, статі ембріону та віку матері

Показанням для віднесення вагітної жінки до групи високого генетичного ризику є не тільки виявлені у плода ВВР або ехо-маркери, а й обтяжений репродуктивний анамнез. Група жінок з ранніми втратами вагітностей традиційно потребує особливої уваги на прекоцепційному етапі і під час пренатальної діагностики при наступних вагітностях. Вибір оптимальної тактики допологових обстежень у багатьох випадках залежить від причини репродуктивних розладів, яка у разі ранніх втрачених вагітностей зумовлена хромосомною патологією ембріону приблизно у 60-65% [189, 190].

Проведено аналіз спектру хромосомних порушень, виявлених серед 165 ембріонів/плодів від завмерлих у термінах 4-21 тиждень вагітності, які склали основну групу цього дослідження. У всіх випадках був проаналізований каріотип батьків у лімфоцитах периферійної крові, хромосомні аберації виявлені у 3/165(1,8%) родин.

Хромосомна патологія серед втрачених вагітностей була представлена анеуплоїдією (порушеннями кількості хромосом), до якої були задіяні від однієї до восьми хромосом – 90,9%, порушенням плоідності (триплоїдія) – 7,3%, структурними хромосомними абераціями – 1,8% (рис. 4.1.)

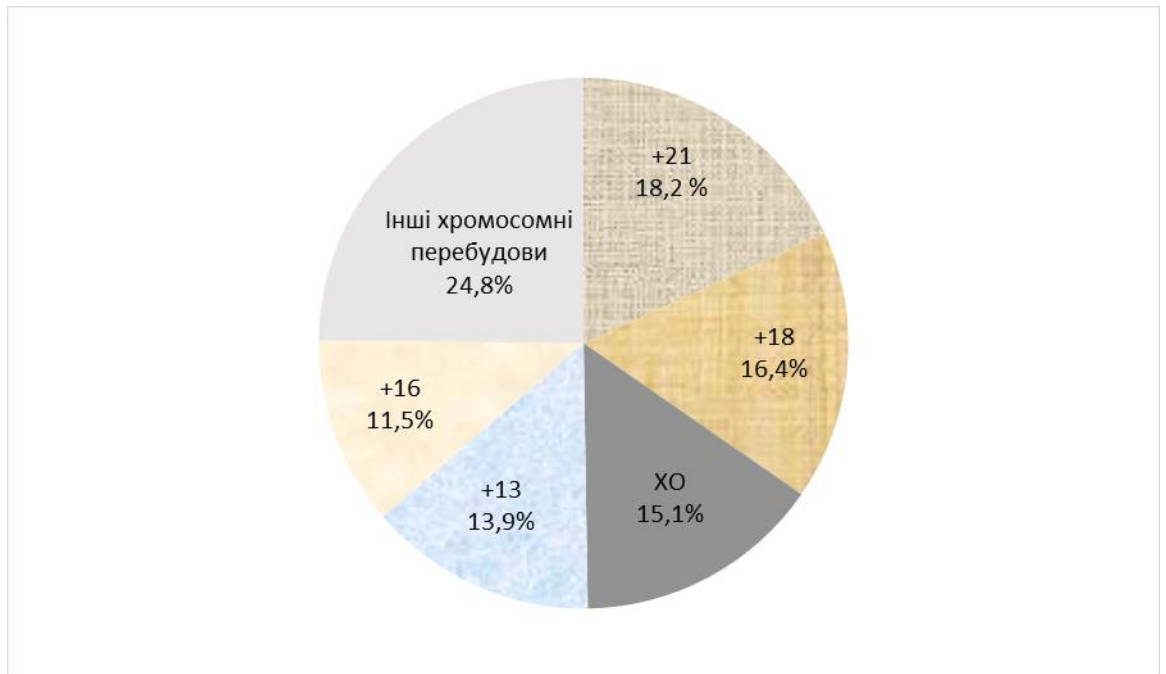


Рис. 4.1 Основна нозологія хромосомної патології серед втрачених вагітностей.

Найбільшу групу склали анеуплоїдія (нулісомія та трисомія) і триплоїдія хромосом (таблиця 4.1). Найчастіше траплялися випадки з додатковими копіями наступних автосом 21, 18, 13 та 16: 30/165(18,2%); 27/165(16,4%); 23/165(13,9%) і 19/165 (11,5%). Частою аномалією статевих хромосом була моносомія хромосоми X - 25/165(15,2%) випадків. Далі серед анеуплоїдії хромосом та триплоїдії було проаналізовано віковий склад матерів та розподіл цієї патології залежно від терміну втрати вагітності. Для аналізу були обрані каріотиби однієї нозологічної групи, які зустрічалися більше, ніж в одному випадку (усього 154 випадки з 165).

Таблиця 4.1

**Розподіл хромосомних аномалій в матеріалі завмерлих вагітностей
за віком жінок та терміном втрати вагітності**

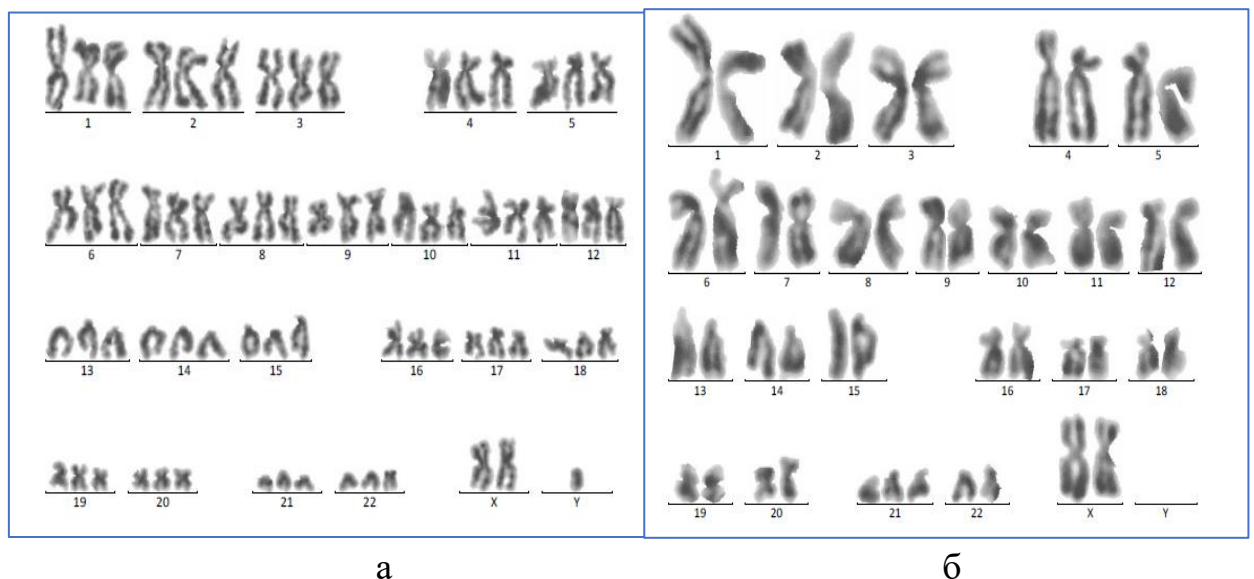
| Аномалії хромосом, які виявили в ембріонів/плодів | Вік матерів (у роках) | Термін втрати вагітності (у тижнях) | |
|--|-----------------------|-------------------------------------|---------------|
| | | <12 | > 12 |
| Трисомія хромосоми 21 (n=30) | 34,44±1,44* | 7 (23,3%) | 23 (76,7%) |
| Трисомія хромосоми 18 (n=27) | 32,75±1,65* | 11 (40,7%) | 16 (59,3%) |
| Трисомія хромосоми 13 (n=23) | 29,57±2,20 | 16 (69,6%) | 7 (30,4%) |
| Трисомія хромосоми 16 (n=19) | 28,54±1,31 | 18 (94,7%) | 1 (5,3%) |
| Додаткові маркерні хромосоми: 47,XY, +mar (n=6); 47,XX, +mar (n=12) | 33,60±2,48 | 14 (77,8%) | 4 (22,2%) |
| Триплоїдія: 69,XXY(n=5); 69,XXX (n=6), 69,XYX (n=1) | 24,5±1,42 | 10 (83,3%) | 2 16,7%) |
| Моносомія хромосоми X (n=25) | 26,93±1,45 | 19 (76,0%) | 6 (24,0%) |
| Аномалії автосом і статевих хромосом разом (n=154) | 30,20±1,63 | 95 (61,7%) | 59 (38,3%) |

* $p < 0,05$ порівняно з середнім по всій групі

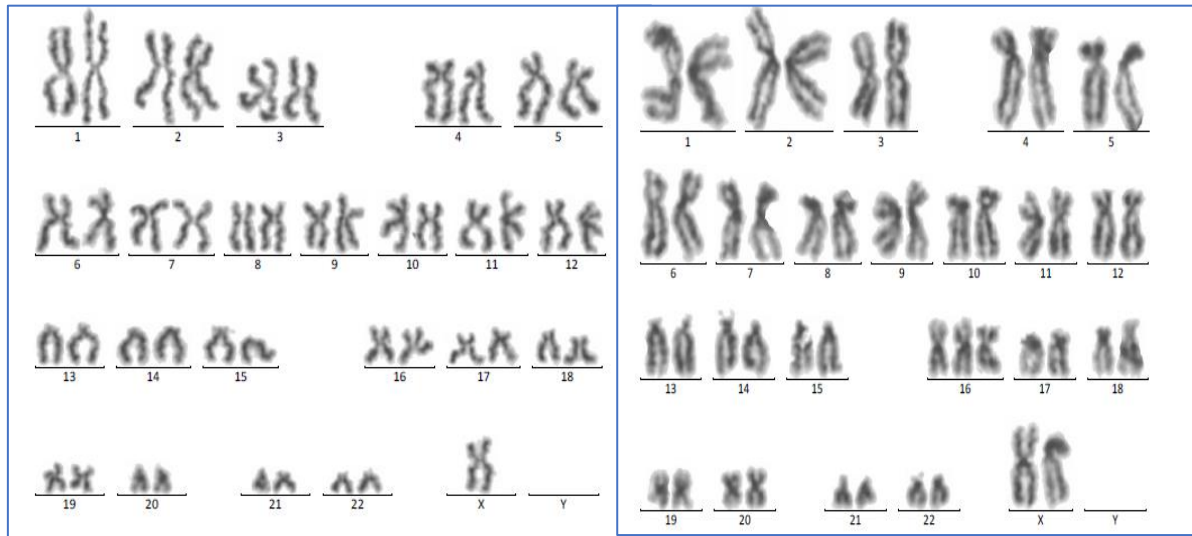
Середній вік жінок із втратами вагітності становив $30,23 \pm 0,70$ років і коливався від 17 до 45 років. Статистично значущі відмінності у віковому складі жінок порівняно зі всією групою знайдено для трисомії 21 і трисомії 18 - $34,44 \pm 1,44$ та $32,75 \pm 1,65$ ($p < 0,05$), що підтверджує відому вікову залежність

саме цих патологій. Для решти числових порушень автосом і статевих хромосом залежності від віку матері не встановлено.

Якщо проаналізувати розподіл різних порушень кількості хромосом залежно від терміну втрати вагітності, то у разі наявності ембріону/плода з аномальним каріотипом, втрати вагітності частіше реєструвалися на терміні менше 12 тижнів, порівняно з терміном більше 12 тижнів (61,7%:38,3%). При цьому, до 12 тижнів найчастіше завмирили вагітності, де у ембріону були хромосомні порушення з високою летальністю – трисомія 16 (94,7%), триплоїдія (83,3%), додаткові маркерні хромосоми (77,8%). Водночас, низьколетальна хромосомна патологія частіше діагностувалася при пізніх втрачених вагітностях – трисомія 21 (76,7%), трисомія 18 (59,3%). Моносомія X-хромосоми, яка досить поширена у новонароджених дівчаток та впливає переважно на їхній статевий розвиток, достатньо часто зустрічалася і при завмерлих вагітностях (25/154). При цьому у досліджуваній групі у 76% моносомія X зареєстрована при ранніх втратах до 12 тижнів вагітності. Така летальність моносомії X може бути наслідком рецесивних летальних мутацій у цій ділянці або необхідністю наявності двох копій цієї ділянки для нормального розвитку ембріону; певний вплив має і батьківське походження однієї X-хромосоми [191,192]. Приклади каріограм з анеуплоїдією хромосом та триплоїдією наведені на рис. 4.2.



Продовження рис. 4.



B

Г

Рис.4.2 Каріограми ембріонів від завмерлих вагітностей із поширеною анеуплоїдією та триплоїдією: а) триплоїдія (каріотип 69,XXY); б) трисомія 21 (каріотип 47,XX,+21); в) моносомія X (каріотип 45,X); г) трисомія 16 (каріотип 47,XX,+16).

Далі серед ембріонів/плодів із аномальним каріотипом від завмерлих вагітностей з основної групи аналізу (154 випадки) було досліджено розподіл різних нозологій ХП залежно від статі. Результати аналізу представлені у таблиці 4.2.

Аналіз таблиці свідчить про статистично значуще переважання плодів жіночої статі над чоловічою (56,5% проти 43,5%, $p < 0,05$). Проте, якщо з аналізу прибрати аномалію статевих хромосом моносомію X, що формує жіночий фенотип, то пропорція вирівнюється майже до загальнопопуляційної 50:50 і значущої різниці вже не буде: 67/129 (51,9%) чоловічої статі проти 62/129 (48,1%) жіночої, $p > 0,05$. Таким чином, аналіз усієї вибірки не показав сумарної залежності анеуплоїдії автосом та триплоїдії від статі плода. Проте, для окремих нозологій виявлено переважання ембріонів тієї чи іншої статі: чоловічої статі у разі трисомії 21 і трисомії 13, і, навпаки, жіночої статі при

трисомії 16 ($p < 0,05$). Серед ембріонів, у яких виявлено додаткові маркерні хромосоми, переважали випадки з жіночим каріотипом у співвідношенні 3,5:1. Єдиною патологією, що з однаковою частотою 50% зустрічалася у ембріонів/плодів чоловічої і жіночої статі, була триплоїдія.

Таблиця 4.2.

Розподіл хромосомної патології в ембріонів/плодів від завмерлих вагітностей залежно від статі

| Аномалії хромосом, які виявили в ембріонів/плодів | Стать ембріонів/плодів | |
|--|------------------------|----------------|
| | чоловіча | жіноча |
| Трисомія 21 (n=30) | 20* (66,7%) | 10* (33,3%) |
| Трисомія 18 (n=27) | 11* (40,7%) | 16* (59,3%) |
| Трисомія 13 (n=23) | 17* (73,9%) | 6* (26,1%) |
| Трисомія 16 (n=19) | 7* (36,8%) | 12* (63,2%) |
| Додаткові маркерні хромосоми 47,XY, +mar (n=6); 47,XX, +mar (n=12) | 6* (22,2%) | 12* (77,8%) |
| Триплоїдія 69,XXY(n=5); 69,XXX (n=6), 69,XYY (n=1) | 6 (50,0%) | 6 (50,0%) |
| Моносомія хромосоми X регулярна (n=25) | | 25 (100,0%) |
| Аномалії автосом і статевих хромосом разом (n=154) | 67* (43,5%) | 87* (56,5%) |

* $p < 0,05$ при порівнянні чоловічої і жіночої статі

Спектр кількісних порушень хромосомних у ембріонів при завмерлих вагітностях включав і рідкісну ХП, якої в основній групі було зареєстровано 8 випадків (4,8%). Вона була представлена анеуплоїдією восьми хромосом у двох ембріонів (каріотип 54,XY,+13,+14,+15,+16,+17,+18,+21,+22), подвійною анеуплоїдією хромосом X та 13 у двох ембріонів (каріотип 48,XXY,+13), по одному випадку трисомії 15 (47,XX,+15), подвійної анеуплоїдії хромосом з групи C і 21 (48,XX,+C,+21), мозаїцизму X-хромосоми (mos45,X[13]/47,XXX[11]), мозаїцизму маркерною хромосомною (mos47,XX,+mar[28]/46,XX[3]). Деякі рідкісні каріотипи представлені на рис. 4.3.

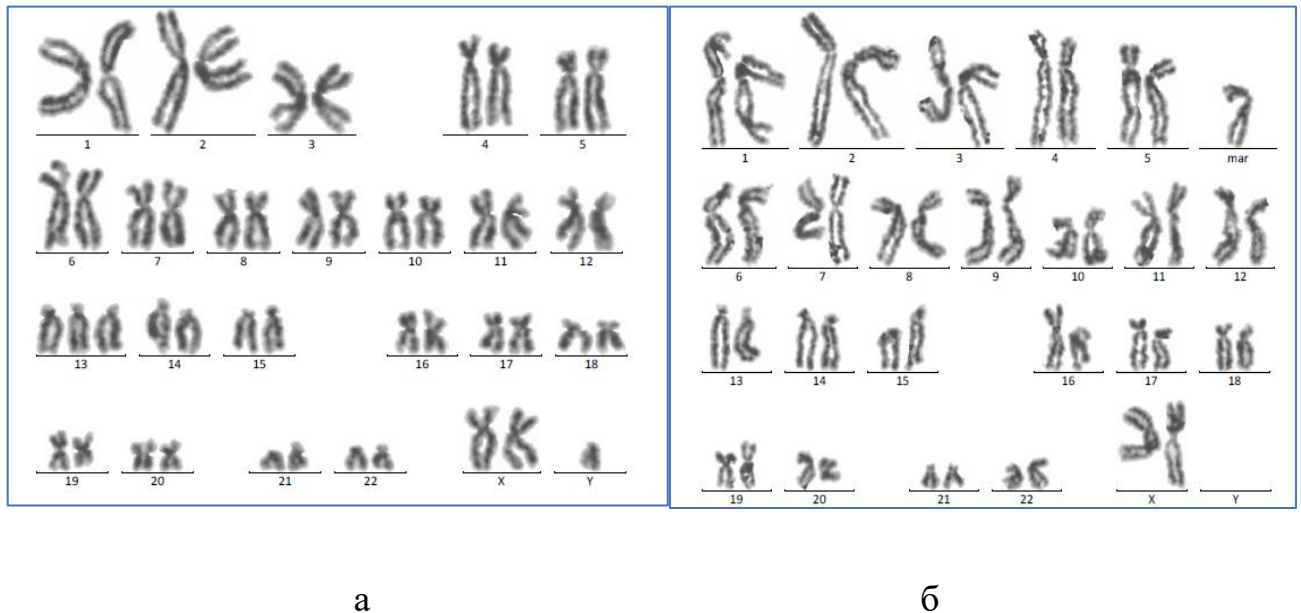


Рис.4.3 Рідкісна хромосомна патологія у ембріонів від завмерлих вагітностей: а – подвійна анеуплоїдія (каріотип 48,XXY,+13); б – маркерна хромосома, мозаїцизм (каріотип mos47,XX,+mar[28]/46,XX[3]).

Середній вік жінок із рідкісними ХА у ембріону становив $33,0 \pm 1,62$ років і значуще не відрізнявся від основної групи з поширеною анеуплоїдією та триплоїдією ($p > 0,05$) – таблиця 4.3.

Таблиця 4.3.

**Рідкісні аномалії хромосом, які виявлені в ембріонів/плодів
від завмерлих вагітностей**

| N п/п | Каріотип ембріону | Вік матерів у роках |
|----------|---------------------------------------|------------------------|
| 1 | 47,XX,+15 | 23 |
| 2 | 48,XXY,+13 | 35 |
| 3 | 48,XXY,+13 | 26 |
| 4 | 54,XY,+13,+14,+15,+16,+17,+18,+21,+22 | 36 |
| 5 | 54,XY,+13,+14,+15,+16,+17,+18,+21,+22 | 36 |
| 6 | 48,XX,+C,+21 | 40 |
| 7 | mos45,X[13]/47,XXX[11] | 31 |
| 8 | mos47,XX,+mar[28]/46,XX[3] | 42 |

В основній групі, окрім числових хромосомних порушень, було виявлено три випадки структурних хромосомних аберацій у ембріонів (3/165, 1,8%). Це були незбалансовані транслокації між 13 і 14 хромосомами: 46,XX,der(13;14)(q10;q10), між 13 і 21 хромосомами: 46,XY,rob(13;21)(q10;q10), між 14 і 21 хромосомами: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21. Перша транслокація була діагностована у жінки, яка мала здорову дитину від першої вагітності, друга вагітність завершилась завмиранням плода у терміні 7 тижнів. При цитогенетичному дослідженні абортівного матеріалу було виявлено *робертсонівську* транслокацію: 46,XY,+13,der(13;14)(q10;q10). У зв'язку з цим виконали каріотипування подружньої пари для уточнення походження структурної хромосомної перебудови. Встановлено, що жінка є носієм такої ж транслокації, але в збалансованому вигляді: каріотип 45,XX,der(13;14)(q10;q10). Таким чином, серйозне хромосомне

порушення у ембріону, що спричинило невдале закінчення вагітності, було успадковане від здорової матері, і уточнений каріотип ембріону був $46,XY,+13,der(13;14)(q10;q10)mat$ – рис. 4.4.

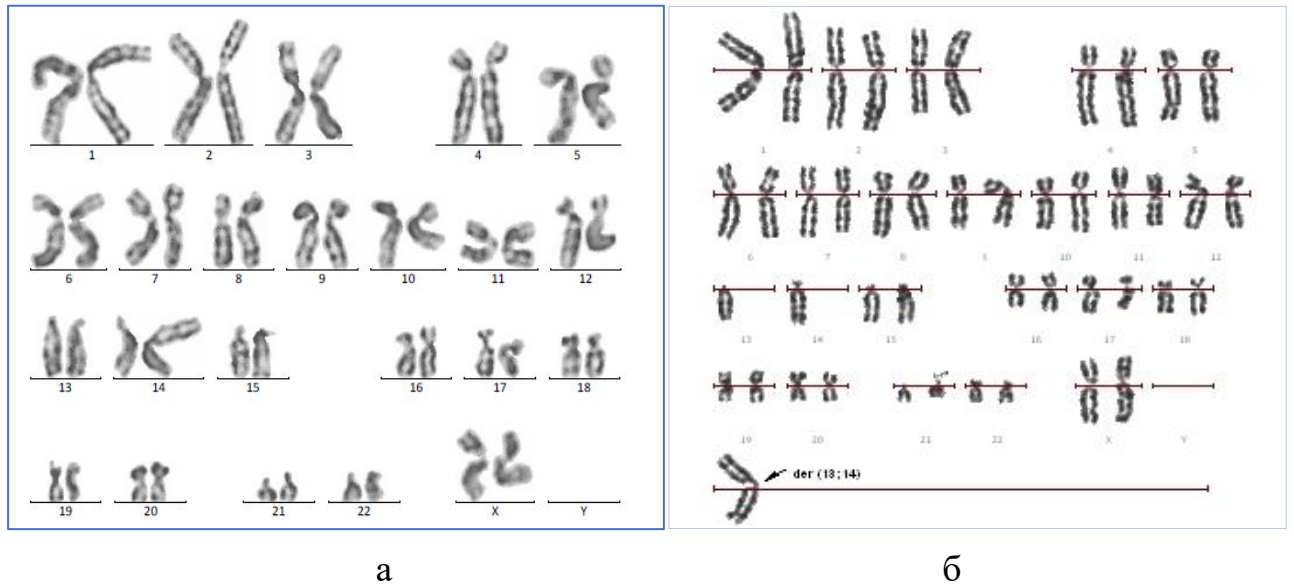


Рис.4.4 Родинна хромосомна транслокація у ембріону при завмерлій вагітності, успадкована від матері: а – каріотип ембріону $46,XY,+13,der(13;14)(q10;q10)mat$; б – каріотип матері $45,XX,der(13;14)(q10;q10)$.

Аналогічно цьому випадку, у іншого подружжя у ембріону при завмерлій вагітності було виявлено каріотип $46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21$. Патологічний каріотип був у матері - вона виявилася носієм збалансованої транслокації між хромосомами 14 і 21: каріотип $45,XX,der(14;21)(q10;q10)$. У третьої пари у плода діагностували транслокацію $46,XY,rob(13;21)(q10;q10)$, однак хромосомний набір подружжя був нормальним. Тобто, ця перебудова у плода була спонтанною мутацією.

Цитогенетичний аналіз матеріалу завмерлої вагітності є важливим етапом генетичного консультування родин з обтяженим акушерським анамнезом, які планують вагітність. Своєчасне уточнення причини репродуктивної втрати дає можливість чітко визначити прогноз нащадків в

родині і вибрати адекватний індивідуалізований алгоритм пренатальної діагностики при наступній вагітності.

4.2. Клінічні та ультразвукові особливості плодів з різною товщиною комірцевого простору

Збільшення товщини комірцевого простору плода є одним з найцінніших ранніх ехографічних маркерів широкого спектру вродженої і генетичної патології плода. Для удосконалення ефективності використання цього маркеру як критерію високого генетичного ризику, оптимізації алгоритму пренатальної діагностики I триместру залежно від результатів ультразвуку, було проведено порівняння клінічних, ультразвукових і цитогенетичних даних в набряклих плодів із різною товщиною комірцевого простору.

Для аналізу було обрано групу з 127 вагітностей, де у плода при УЗД було виявлено збільшення розміру КП у I триместрі вагітності (КТР 45-84 мм, що відповідає гестаційному віку в межах 11 тижнів 2 дні – 13 тижнів 6 днів). Плоди були розподілені на дві підгрупи – підгрупа I з розміром КП 2,5-3,5 мм (38 випадків, з яких три були з двоплодових вагітностей) і підгрупа II з КП більше за 3,5 мм (89 випадків, у тому числі два з двоплодових вагітностей). Середній вік вагітних жінок I групи становив $30,65 \pm 0,92$ (21-43) роки, і був співставним із віком жінок II групи – $31,44 \pm 0,56$ (21- 44) роки ($p = 0,31$).

Усього в досліджуваній групі зареєстровано 83 випадки несприятливих закінчень вагітностей (83/127, 65,3%), структуру яких склали хромосомна патологія (58 випадків), ВВР нехромосомної етіології (21 випадок), завмерлі вагітності (4 випадки). При порівнянні частоти і структури патологічних станів залежно від розміру КП виявлено статистично значущі відмінності. У підгрупі I несприятливих закінчень було 63,2% (24/38), у підгрупі II – 66,3% (59/89), $p=0,73$. При цьому частка хромосомної патології у плодів із підгрупи I з розміром КП 2,5-3,5 мм складала 55,3% (21/38), ВВР – 7,9% (3/38). У підгрупі II питома вага хромосомної патології була дещо меншою - 41,6% (37/89),

$p=0,16$. Проте, суттєво зросла кількість випадків ВВР – 20,2% (18/89), $p=0,09$. Додатково у цій підгрупі зафіксовано завмерлі у більш пізніх термінах вагітності – 4,5% (4/89), $p=0,18$.

4.2.1.Хромосомна патологія у плодів зі збільшеним розміром комірцевого простору

Нормальний хромосомний набір було зареєстровано у 14/38 (36,8%) плодів із товщиною КП 2,5-3,5, із яких три плоди із біхоріальної двійні мали нормальну товщину КП. У підгрупі II із товщиною КП більше за 3,5 мм нормальний каріотип мали 33,7% плодів (30/89), із яких два плоди з біхоріальної двійні мали нормальну товщину КП (95%ДІ: 22,4-52,6: 24,3-43,8 $p=0,73$; ВШ=1,15). Ці дані узгоджуються з консолідованою думкою провідних світових експертів з медицини плода, що потовщення КП може зустрічатися при нормальних вагітностях, а ймовірність хромосомної патології у плода залежить від наявності або відсутності супутніх аномалій/ехо-маркерів, діагностованих при УЗД, або змін біохімічних маркерів [193].

Спектр хромосомної патології, діагностованої сумарно у плодів із підгрупи I (21 випадок) та підгрупи II (37 випадків), представлений у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Спектр хромосомної патології, діагностованої у плодів

із потовщеним комірцевим простором

| Спектр хромосомних аномалій | Кількість плодів із товщиною КП (2,5-3,5 мм) (I підгрупа) (абсолютні значення, %) (n=21) | Кількість плодів із товщиною КП (> 3,5 мм) (II підгрупа) (абсолютні значення, %) (n=37) | <i>p</i> | <i>ВШ</i> |
|---|--|---|----------|-----------|
| Трисомія хромосоми 21 | 13 (61,9%) (95% ДІ 40,7-81,0) | 20 (54,1%) (95% ДІ 38,1-69,6) | 0,56 | 1,38 |
| Трисомія хромосоми 18 | 5 (23,8%) (95% ДІ 8,5-43,8) | 7 (18,9%) (95% ДІ 8,1-32,9) | 0,66 | 1,34 |
| Додаткові маркерні хромосоми | 2 (9,5%) (95% ДІ 1,0-25,3) | 0 (95% ДІ 0,0-2,6) | 0,06 | 9,61 |
| Делеція 22q11 | 0 (95% ДІ 0,0-4,5) | 2* (5,4%) (95% ДІ 0,5-14,9) | 0,28 | 0,00 |
| Триплоїдія (69,XXX) | 0 (95% ДІ 0,0-4,5) | 1 (2,7%) (95% ДІ 0,0-10,3) | 0,45 | 0,00 |
| Моносомія X-хромосоми (45,X) | 1 (4,8%) (95% ДІ 0,0-17,7) | 5 (13,5%) (95% ДІ 4,6-26,2) | 0,30 | 0,32 |
| Подвійна анеуплоїдія (48,XY+21,+mar) | 0 (95% ДІ 0,0-4,5) | 1 (2,7%) (95% ДІ 0,0-10,3) | 0,45 | 0,00 |
| Мозаїчна анеуплоїдія статевих хромосом (47,XYУ/48,XXYY) | 0 (95% ДІ 0,0-4,5) | 1 (2,7%) (95% ДІ 0,0-10,3) | 0,45 | 0,00 |

*-аномалії було виявлено у плодів із ВВР серця за допомогою методу FISH.

У спектрі ХІІ серед набряклих плодів переважала анеуплоїдія – додаткові копії аутосом (табл. 4.4). У плодів із товщиною КП 2,5-3,5 мм (I

підгрупа) у 13 випадків (61,9%) виявлено трисомію хромосоми 21, у тому числі один мозаїчний каріотип: 47,XY+21[25]/46,XY[27]. Другою за поширеністю була трисомія 18 (23,8%), а моносомію X-хромосоми діагностовано тільки в одному випадку.

Спектр ХП у підгрупі II з КП більше за 3,5 мм був більш різноманітним. Хоча також домінували трисомія 21 (54,1%) і трисомія 18 (18,9%), на третьому місці була моносомія X-хромосоми (13,5%), для якої саме специфічними є виражені набряки плода за типом шийної цистогіроми. Проте, в цілому, в обох групах встановлено статистично значуще збільшення частоти виявлення аномалій автосом порівняно зі статевими хромосомами: у I групі 20/21 (95,2%) та 1/21 (4,8%) ($p < 0,001$; ВШ=400,00), а у II групі 31/37 (83,8%) та 6/37 (16,2%) ($p < 0,001$; ВШ=26,69). При цьому, за частотою аномалій автосом між плодами I та II підгруп статистично істотної різниці виявлено не було (95,2 та 83,8%, відповідно, $p = 0,20$; ВШ=3,87). За аномаліями статевих хромосом статистично значущих відмінностей теж не зафіксовано (4,8% проти 16,2%, $p = 0,20$; ВШ=0,26). У двох випадках у плодів підгрупи II було виявлено мікрделецію довгого плеча хромосоми 22 (синдром Ді-Джорджі), ще в двох – подвійну анеуплоїдію (каріотипи 48,XY+21,+mar, 47,XY/48,XXYY), в одному випадку – триплоїдію (каріотип 69,XXX).

Середній вік жінок із I групи, які мали плоди із аномаліями автосом, становив $33,5 \pm 1,37$ років і не відрізнявся від середнього віку жінок групи II з аналогічною ХП у плодів ($32,4 \pm 1,11$ років, $p = 0,53$). Подібна відсутність різниці віку матерів обох груп зафіксована і у разі аномалій статевих хромосом (31 рік і $28,3 \pm 1,67$ роки, відповідно, $U = 10$, $p = 0,09$).

Таким чином, отримані у цьому розділі роботи дані свідчать щодо високої інформативності збільшення товщини КП плода у I триместрі як маркеру широкого спектру хромосомної патології. Частота і спектр ХП варіюють залежно від ступеня потовщення КП.

4.2.2. Вроджені вади серця у набряклих плодів із різною товщиною комірцевого простору

У плодів з потовщеним КП, окрім хромосомної патології, було діагностовано вади розвитку різних систем та органів, з яких найчастішими ВВР були кардіальні аномалії – усього 48 випадків, з яких 9 зареєстровано у I підгрупі, 39 - у II підгрупі. 38/48 випадків вад серця були у плодів з хромосомними патологіями. Спектр виявлених при УЗД вад серця у набряклих плодів наведено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Спектр вроджених вад серця у набряклих плодів із різною товщиною комірцевого простору

| Спектр ВВР серця | Кількість плодів із товщиною КП (2,5-3,5 мм) (I підгрупа) (абсолютне значення, %) (n=9) | Кількість плодів із товщиною КП (> 3,5 мм) (II підгрупа) (абсолютне значення, %) (n=39) | <i>p</i> | χ^2 |
|--|---|---|----------|----------|
| конотрункаль на вада палогічний V-sign | 2 (22,2%) | 15 (38,5%) | 0,36 | 0,83 |

Продовження таблиці 4.5.

| | | | | |
|--------------------|--------------|---------------|------|------|
| АВ- комунікація | 4 (44,4%) | 5 (12,8%) | 0,03 | 4,70 |
| ДМШП | 2 (22,2%) | 4 (10,3%) | 0,34 | 0,93 |
| Інші вади | 1 (11,1%) | 15 (38,5%) | 0,12 | 2.42 |

Примітка. АВ-комунікація – антріовентрикулярна комунікація; ДМШП – дефект міжшлункової перегородки, патологічний V-sign – патологічний хід вихідних трактів.

У плодів I підгрупи у спектрі ВВР серця домінувала АВ-комунікація, яка склала 44,4%. У плодів II підгрупи виявлено більш широкий спектр аномалій серця, проте переважала конотрункальна вада – 38,5% (15/39). ДМШП частіше траплявся у плодів II підгрупи. Серед 15 інших патологічних станів серця, які діагностували у плодів II підгрупи, виявлено недостатність тристулкового клапана у 6 випадках (15,7%), коарктацію аорти -у 3 (7,9%), відкрите овальне вікно (діагностовано постнатально) – у 2 (5,3%) та по одному випадку таких вад, як аортальний стеноз, подвійна дуга аорти, синдром гетеротаксії і відкрита артеріальна протока. Таким чином, співвідношення ВВР серця у плодів I і II підгруп, відповідно склало 9/38 (23,7%):39/89 (43,8%) (95%ДІ 11,7-38,3: 33,7-54,2) ($p=0,03$; ВШ=0,40). Отже, ймовірність виявлення кардіальної аномалії у плода була однозначно значуще вищою при збільшенні товщини КП більше за 3,5 мм. Це узгоджується з даними інших дослідників [194] і зумовлює необхідність проведення поглибленої ехокардіографії плода у разі виявлення цього ехо-маркеру при рутинному скринінговому УЗД.

Приклади діагностованих вроджених вад розвитку при хромосомній патології плода наведені на рис. 4.5, 4.6.



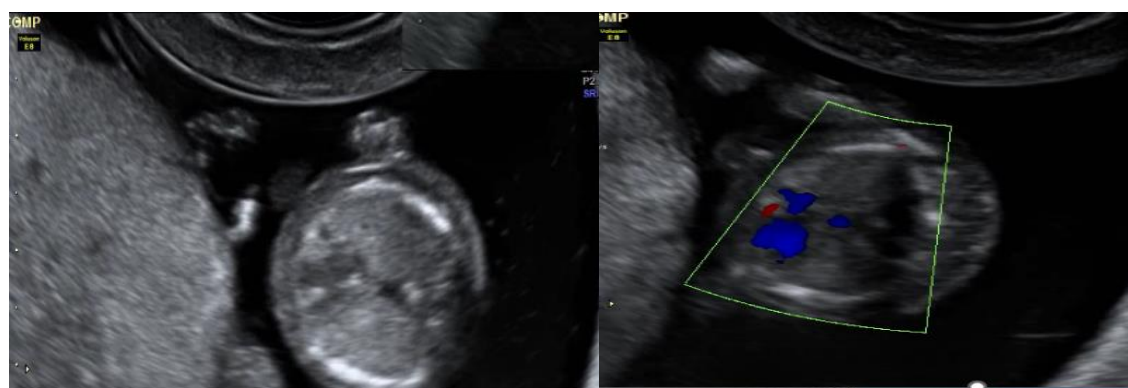
а

б



в

г



д

е

Рис.4.5 Плід із трисомією 21, розширений IV шлуночок (а), мегіцистис та пілоектазії (в, г), АВ-комунікація (д, е)



Рис. 4.6 Плід з трисомією 16, голопрозенцефалія.

Необхідно підкреслити, що при виявленні ВВР серця у плодів із розширеним КП, у ході інвазивної діагностики разом зі стандартним каріотипуванням слід обов'язково виконувати молекулярно-цитогенетичне дослідження для виключення мікрделеційного синдрому Ді-Джоржі, який супроводжується вродженими аномаліями великих судин [195]. Так, в обстеженій нами вибірці плодів з розширеним КП завдяки такому підходу діагностовано 2 випадки мікрделеції 22q11. Зразок результату FISH-аналізу представлений на рис. 4.7.

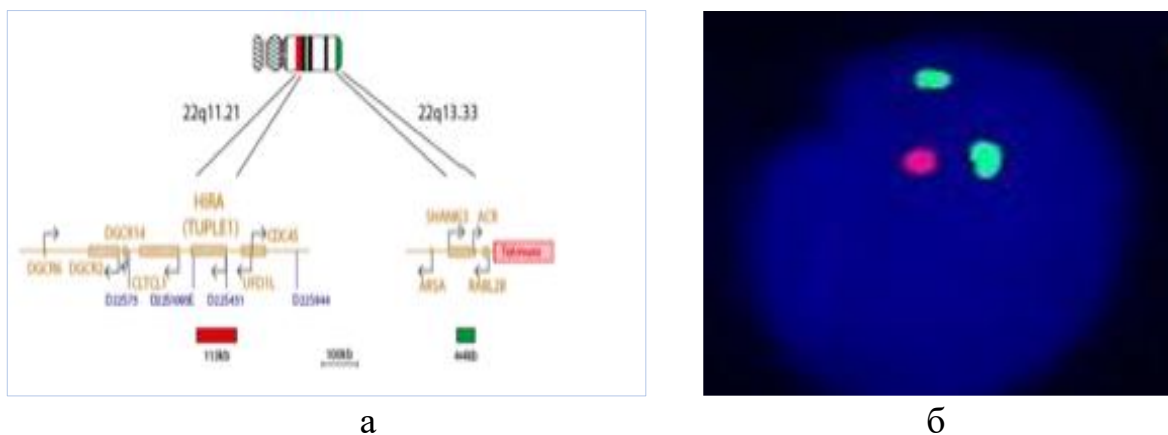


Рис. 4.7 Мікрделеція 22q11 у набряклого плода з товщиною комірцевого простору 4,4 мм а), діагностовано FISH-методом (в усіх клітинах виявлено по два нормальних сигнали зеленого кольору б), що відповідають

двом районам 21q13.33 і один сигнал червоного кольору, що свідчить про мікрделецію району 21q11.21).

Ультразвукові зміни у плода з синдромом Ді-Джорджі включали підшкірний набряк і ознаки формування вродженої вади серця (рис.4.8).

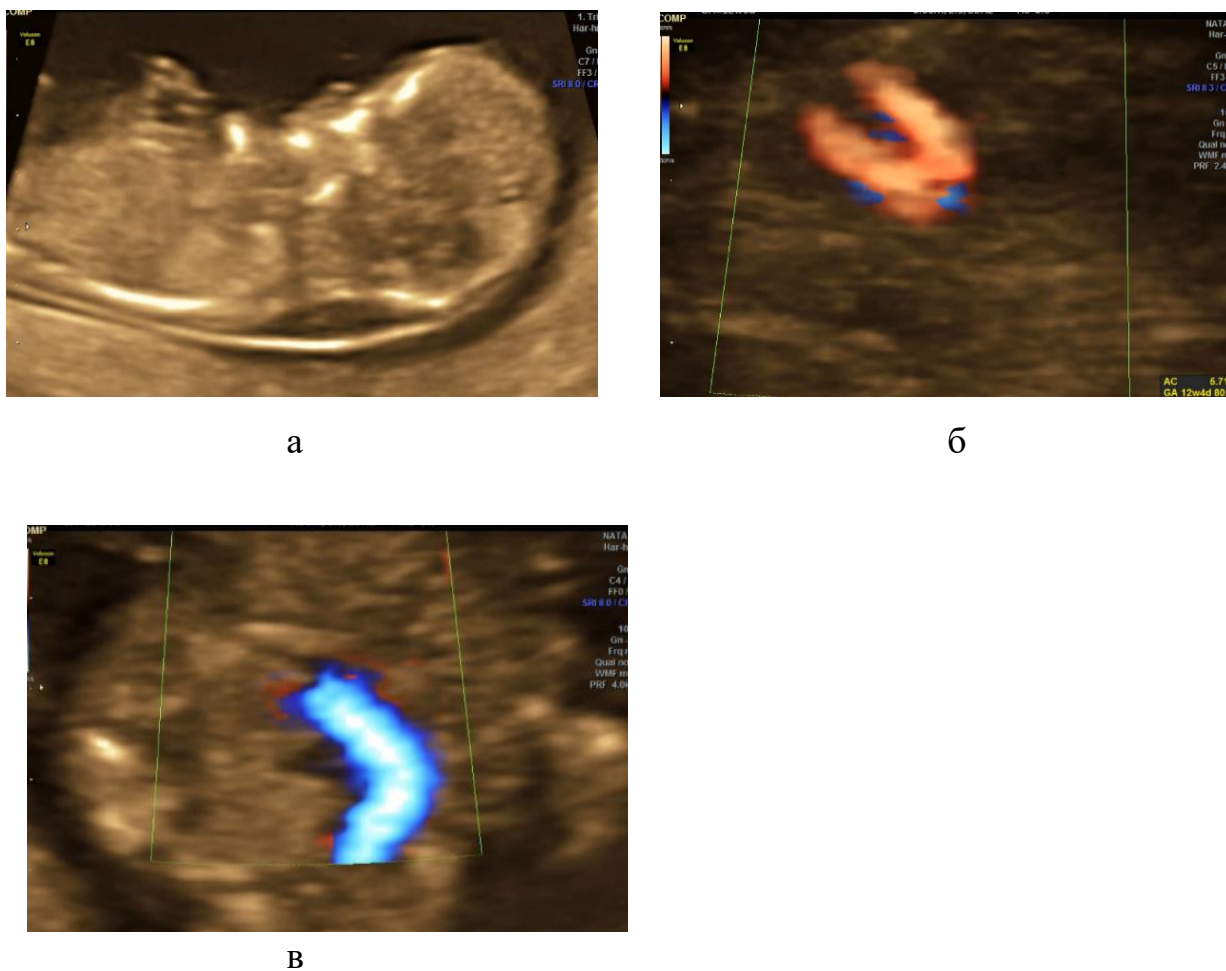


Рис. 4.8 Ехограми плода з синдромом Ді-Джорджі у 12 тижнів 3 дні: набряк плода (а), наповнення двох шлуночків серця (б), патологічний V-sign, ознаки конотрункальної вади (в).

4.2.3. Спектр вродженої патології у плодів із нормальним каріотипом і потовщеним комірцевим простором

Зі всієї досліджуваної групи плодів з потовщеним КП нормальний каріотип був у 54,3% плодів (69/127). З них 21 плід мав різні ВВР, а 48

народилися здоровими. Проведено аналіз поширеності всього спектру ВВР у плодів з нормальним каріотипом залежно від розміру КП - у групі I таких було 17,6% (3/17), у групі II – 34,6% (18/52), $p > 0,05$. Результати дослідження клінічних характеристик набряклих плодів із різною товщиною КП та нормальним каріотипом представлено на рис. 4.9 та 4.10.

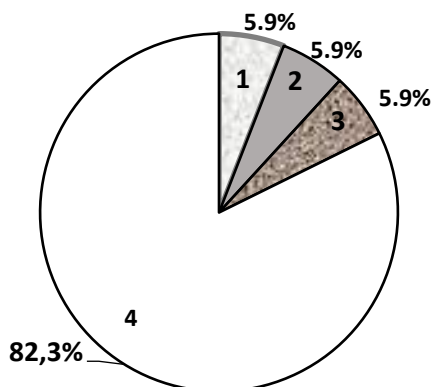


Рис. 4.9 Спектр вроджених вад розвитку у плодів із нормальним каріотипом з групи I (товщина КП 2,5-3,5 мм):

1. вади серця – 1 (5,9%);
2. вади центральної нервової системи – 1 (5,9%);
3. вади кістково-м'язової системи – 1 (5,9%);
4. без вад розвитку – 14 (82,3%).

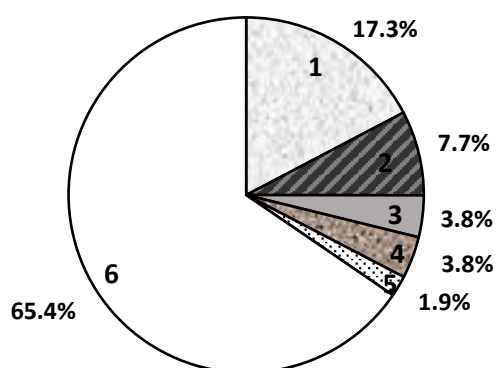
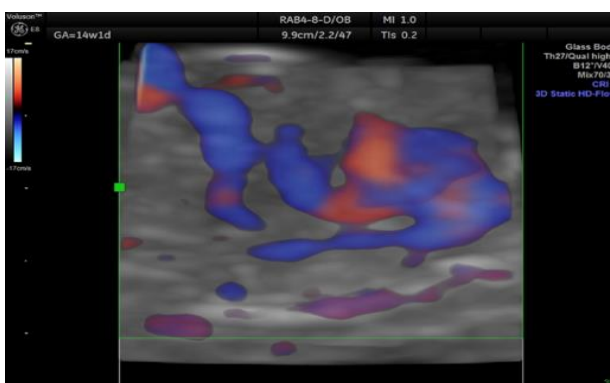


Рис. 4.10 Спектр вроджених вад розвитку у плодів із нормальним каріотипом з групи II (товщина КП >3,5 мм):

1. вади серця – 9 (17,3%);

2. множинні вади розвитку – 4 (7,7%);
3. вади центральної нервової системи – 2 (3,8%);
4. вади кістково-м'язової системи – 2 (3,8%);
5. вади сечовидільної системи – 1 (1,9%);
6. без вроджених вад розвитку – 34 (65,4%).

Отримані дані свідчать про те, що у набряклих плодів з нормальним каріотипом співвідношення здорових порівняно з тими, які мають ВВР, становить (82,4%:17,6%) у I групі і (62,5%:37,5%) у II групі, $p > 0,05$. У плодів із I групи діагностовані ВВР включали по одному випадку вади серця - ДМШП, який до кінця вагітності закрився; вади ЦНС – дизгенезію мозолистого тіла, яку виявлено в III триместрі та підтверджено після народження; вади кістково-суглобової системи – скелетну дисплазію, синдром короткого ребра (рис. 4.11).



а



б



в



г

| | | | | | | |
|-----------------|---------|-------|----------|------------|--------|-------|
| LMP: 2020/01/28 | GA(LMP) | 17w1d | EDD(LMP) | 2020/11/03 | Grav: | Abc: |
| DOC: | | | | | Parac: | Ect.: |
| | GA(AUA) | 14w6d | EDD(AUA) | 2020/11/19 | | |

| EFW (Hadlock) | Value | Range | Age | Range | GP (j) |
|---------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| AC/FLHC | 117g | ± 17g | 15w0d | | |

| 2D Measurements | AUA | Value | m1 | m2 | m3 | Meth. | GP | GA |
|-----------------|-------------------------------------|----------|-------|-------|------|-------|--------|-------|
| BPD (Hadlock) | <input checked="" type="checkbox"/> | 2.95 cm | 2.95 | | | avg. | <-2.3% | 15w3d |
| HC (Hadlock) | <input checked="" type="checkbox"/> | 11.01 cm | 11.01 | | | avg. | <-2.3% | 15w2d |
| AC (Hadlock) | <input checked="" type="checkbox"/> | 10.03 cm | 10.03 | | | avg. | 15.9% | 16w0d |
| FL (Hadlock) | <input checked="" type="checkbox"/> | 1.48 cm | 1.47 | 1.49 | 1.48 | avg. | <-2.3% | 14w3d |
| TB (Jeanty) | <input checked="" type="checkbox"/> | 12.70 mm | 12.60 | 12.80 | | avg. | <-5.0% | 14w2d |
| HL (Jeanty) | <input checked="" type="checkbox"/> | 14.70 mm | 14.70 | | | avg. | <-5.0% | 14w0d |
| Ulna (Jeanty) | <input checked="" type="checkbox"/> | 8.80 mm | 8.90 | 8.70 | | avg. | <-5.0% | OOB |

Д

Рис. 4.11 Скелетна дисплазія плода у 13-14 тижнів: аномальний Т-подібний хід венозної протоки (а), набряк в ділянці шиї та тулуба, мікроретрогнатія (б), полідактилія на одній зі стоп (в), мікроретрогнатія, гіпоплазія грудної клітки (г), біометрія із вкороченням трубчастих кісток (д).

У плодів із товщиною КП>3,5 мм (II група) із нормальним каріотипом спостерігали більш ширший спектр вродженої патології, порівняно з плодами із групи I. Переважали ВВР серця порівняно з іншими вадами, яких було 9 випадків (17,3%). Характерними для цієї групи були множинні ВВР, які становили 7,7% від усіх випадків. Досить рідкісним є випадок ранньої діагностики синдрому Поттера у плода з раннім набряком у 12 тижнів (рис. 4.12).



а



б



В

Рис. 4.12 Синдром Поттера, I триместр. набряк в ділянці тулуба (а), гіперехогенна нирка в 12 тижнів 6 днів (б). Той самий плід у 14 тижнів 1 день - відсутні води, полікістоз нирок (в).

Таким чином, результати цього розділу дисертаційної роботи підтверджують, що потовщення КП є інформативним раннім ультразвуковим маркером широкого спектру ВВР нехромосомної етіології.

4.2.4. Збільшений розмір комірцевого простору плода в поєднанні з іншими ехо-маркерами.

Наразі сучасні ультразвукові обстеження включають у I триместрі не тільки оцінку розміру КП, а й комплекс інших мінорних ехо-маркерів – візуалізація КН, кровоплин через венозну протоку, кровоплин через трикуспідальний клапан. Частина з них включають до протоколів рутинного скринінгового УЗД, частину – тільки до експертного УЗД II-III рівнів. Чи є ці маркери незалежними від КП коваріаціями, чи кореляють із ним? Проведено аналіз між частотами різних ультразвукових мінорних ехо-маркерів у набряклих плодів із різною товщиною КП. Встановлено, що у плодів I групи більше ніж в половині випадків - 20/38 (52,6%) виявляли патологічну КН (аплазію/гіпоплазію), а в плодів II групи таку діагностували у 38/89 (42,6%)

випадків. Таким чином, співвідношення між групами становило 52,6%:42,6% (95%ДІ: 31,8-65,3: 36,5-55,8, $p>0,05$). Патологію венозної протоки виявили в 14/38 (36,8%) плодів I групи та в 26/89 (29,2%) плодів із II групи. І різниця у виявленні патологічної венозної протоки між групами також не була статистично значущою (95%ДІ: 21,1-53,2 : 20,1-37,5; $p>0,05$).

Серед плодів I групи з розширеним КП і патологічною НК у 60,0% випадків діагностували ХП, а в плодів II групи – у 63,2%, і різниця не була значущою, $p>0,05$. Ці дані співпадають з літературними, що відсутність або гіпоплазія НК спостерігалася у 58,82 % випадків синдрому Дауна та у 1,72 % неуражених вагітностей, відповідно [196, 197]. Приблизно в однаковому відсотку (приблизно 40% без значущої різниці) аномальна КН зустрічалася і у плодів із ВВР, незалежно від потовщення КП (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

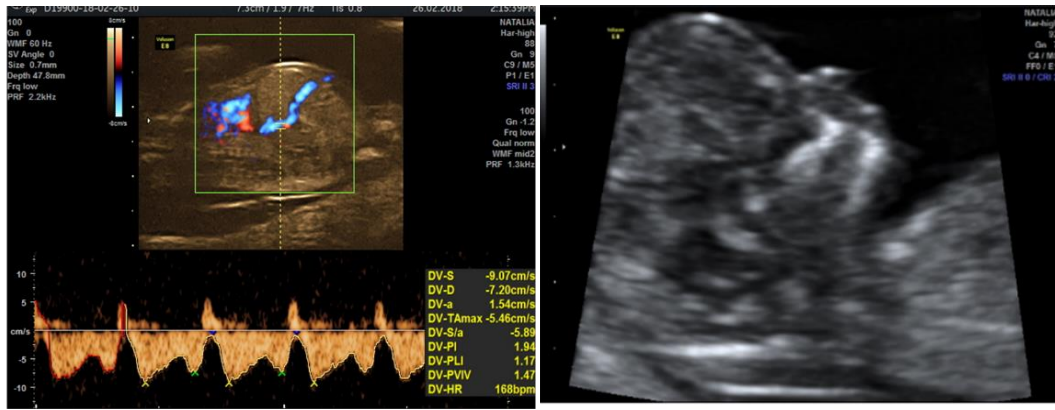
Хромосомні аномалії і вроджені вади розвитку у плодів з потовщеним комірцевим простором та поєднаними ехо-маркерами (гіпоплазія носової кістки, патологія венозної протоки)

| Виявлені аномалії | Кількість плодів із товщиною КП (2,5-3,5 мм) (I група) | Кількість плодів із товщиною КП (> 3,5 мм) (II група) | <i>p</i> | <i>OR</i> |
|-------------------|--|---|----------|-----------|
| | а) + гіпоплазія НК (n=20) | б) + гіпоплазія НК (n=38) | | |
| | | | | |

Продовження таблиці 4.6.

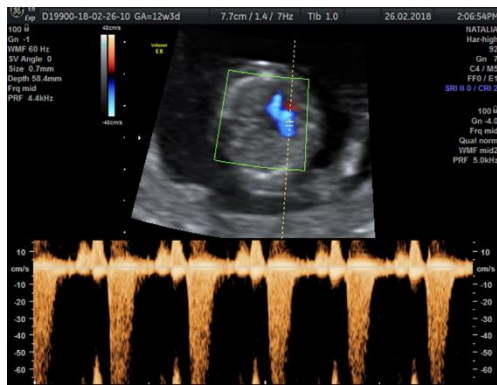
| | | | | |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------|------|
| Хромосомна патологія | 12/20 (60,0%) (95%CI 38,3-79,8) | 24/38(63,2%) 95%CI 47,4 – 77,6) | 0.81 | 0.88 |
| Вади розвитку | 8/20 (40,0%) (95%CI 16,2-56,7) | 14/38 (36,8%) 95%CI 14,7-55,3) | 0.82 | 1.0 |
| | а) + аномалія ВП (n=14) | б) + аномалія ВП (n=26) | p | OR |
| Хромосомна патологія | 9/14 (64,3%) (95%CI 38,4 – 86,3) | 13/26 (50,0%) (95%CI 31,3 – 68,7) | 0.39 | 1.80 |
| Вади розвитку | 5/14 (35,7%) (95% CI 8,8-54,0) | 13 (50,0%) (95%CI 31,3 – 68,7) | 0.40 | 0.73 |

Аналіз таблиці показав відсутність статистично значущої різниці за частотою випадків поєднання патологічної носової кітки та венозної протоки у плодів з розширеним КП, незалежно від наявності хромосомної патології або вад розвитку. Це свідчить, що кожен з проаналізованих ехо-маркерів не корелює між собою і не корелює зі станом плода, отже, є незалежним показником ризику і може бути використаний у комплексі з іншими ультразвуковими та біохімічними параметрами для оцінки індивідуального комбінованого генетичного ризику вагітних. Приклади поєднання ранніх ехографічних маркерів у плодів із хромосомною патологією і вадами розвитку наведені на рис. 4.13, 4.14.



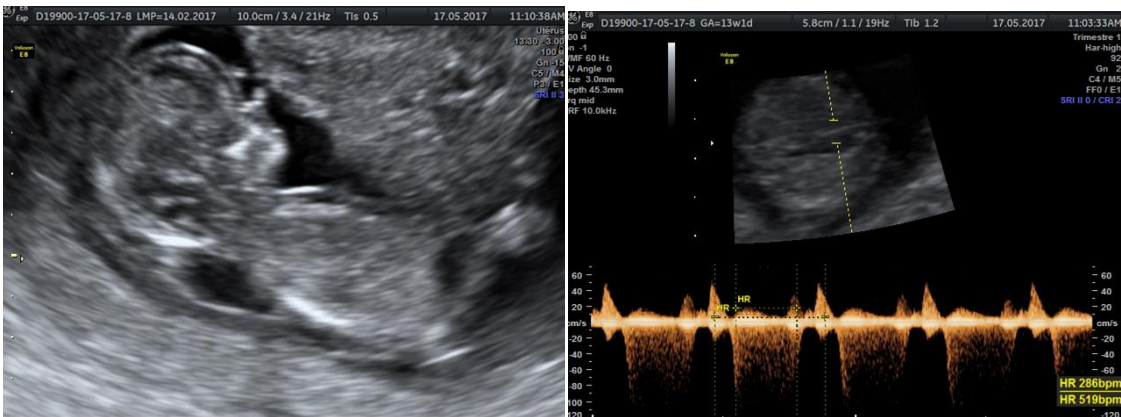
а

б



в

Рис. 4.13 Плід з трисомією 21, 12 тижнів 3 дні. Реверсний кровоплин і підвищений пульсаційний індекс у венозній протоці (а); потовщений КП і відсутня носова кістка (б); реверсний кровоплин на тристулковому клапані (в).



а

б



В

Рис. 4.14 Плід із трисомією 21, 13 тижнів. 1 день. Потовщений КП (а), реверсний кровоплин на трикуспідальному клапані (б), реверсний кровоплин у венозній протоці (в).

4.2.5. Оптимізований алгоритм комплексного пренатального обстеження вагітних у разі потовщеного розміру комірцевого простору плода

На підставі проведеного комплексного дослідження закінчень вагітностей у разі потовщення КП плода, запропоновано оптимізований алгоритм ведення вагітних із набряклими плодами та обґрунтовано обов'язковий скринінг ВВР серця у I триместрі (рис. 4.15).

Традиційна тактика пренатальної діагностики у нашій країні при візуалізації патологічних змін у плода при першому скринінговому УЗД включає продовження обстеження у II триместрі, у тому числі інвазивну діагностику. Отримані у ході дисертаційного дослідження дані щодо поширеності і спектру патології плода при потовщеному КП вказують на необхідність проведення генетичних досліджень набряклих плодів саме у ранні гестаційні терміни (11-13 тижнів). Про це свідчить висока частота ХП у плодів із товщиною КП 2,5-3,5 мм, яка істотно не відрізнялась від частоти ХП у разі збільшення КП більше за 3,5 мм.

Щодо діагностики вроджених вад серця плода. Система пренатальної діагностики в Україні тестом першої лінії передбачає комбінований

ультразвуковий та біохімічний скринінг I триместру (11 тижнів 2 дні – 13 тижнів 6 днів). Більшість первинних ультразвукових обстежень вагітних проводиться у жіночих консультаціях за т.з. скринінговим протоколом, де огляд серця включає базові зрізи. Слід враховувати і технічні можливості ультразвукової апаратури, з допомогою якої розширена ехокардіографія не може бути проведена. За рекомендаціями міжнародних товариств, зокрема, Fetal Medicine Foundation, вагітну рекомендується поглиблено дообстежувати при розмірі комірцевого простору більше за 3,5 мм. Водночас, у дослідженій нами групі майже 25% всіх випадків вроджених вад серця були виявлені у плодів із розміром КП 2,5-3,5 мм. Тому отримані дані свідчать, що при неможливості виконати одночасно ехокардіографію плода, вагітну слід скерувати на експертне УЗД вищого рівня при розмірі КП 2,5 мм і більше.

Від якості ультразвуку в I триместрі вагітності і максимально точної оцінки індивідуального генетичного ризику вагітної залежить також спектр необхідних лабораторних генетичних методів у ході інвазивного обстеження. Так, при біопсії ворсин хоріону у плода зі вже діагностованою або запідозреною вадю серця, разом із традиційним каріотипом (GTG-метод) слід виконувати молекулярно-цитогенетичний FISH-аналіз для виключення синдрому Ді-Джорджі. За можливості рекомендується зберігати зразок матеріалу/ДНК плода, оскільки залежно від результатів наступних послідовних УЗД може потребуватися використання додаткових молекулярно-генетичних аналізів (клінічний екзом) або молекулярно-цитогенетичних (хромосомний мікроматричний аналіз).

Плоди з потовщеним КП і нормальним каріотипом за результатами ранньої пренатальної діагностики потребують пренатальної диспансеризації як плоди з підвищеним генетичним ризиком. Надалі вагітні жінки з такими плодами мають проходити поглиблену ультразвукову експертну діагностику з синдромологічним аналізом плода у II триместрі гестації для виключення більш пізніх вад розвитку і стигм дизембріогенезу.

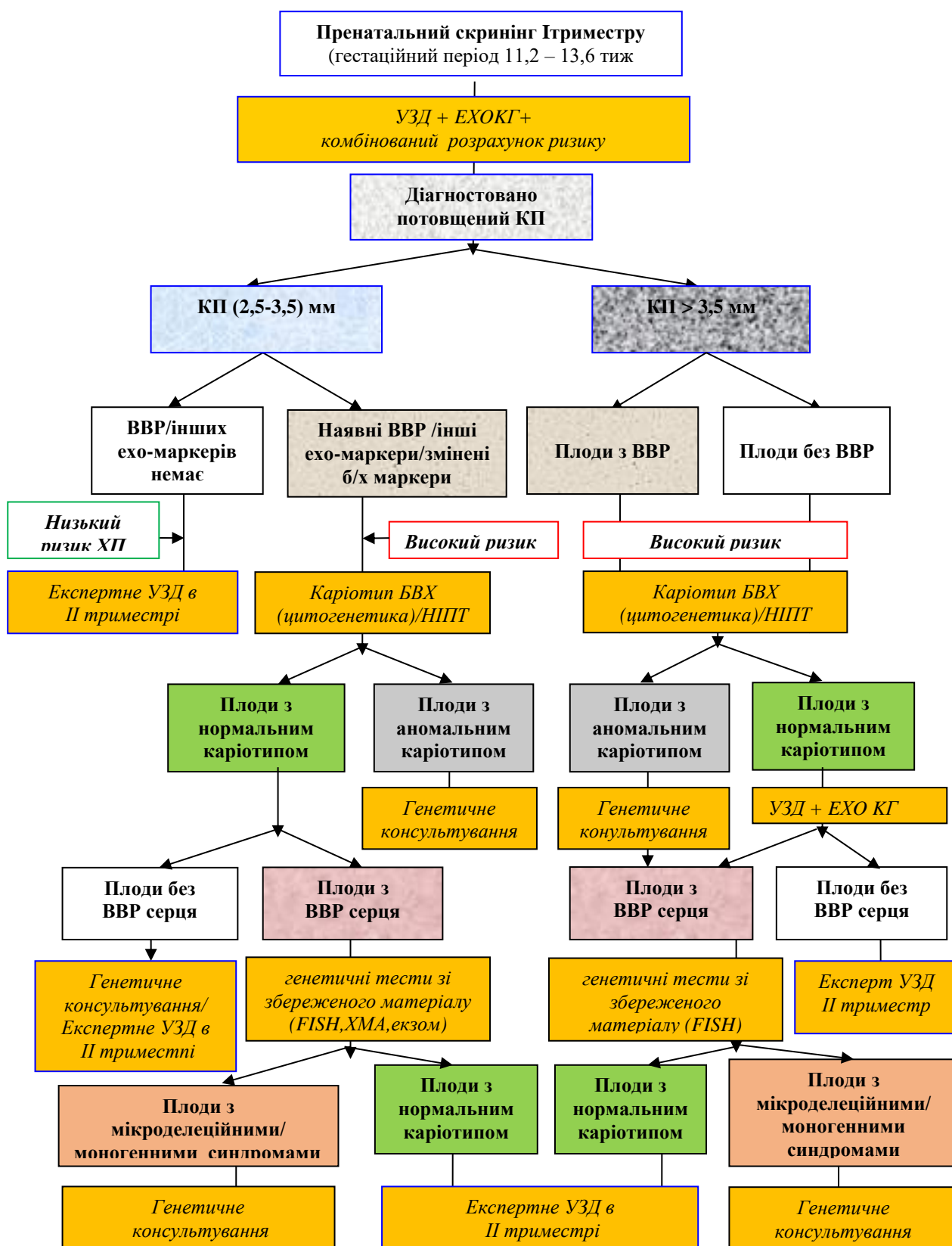


Рис. 4.15 Алгоритм комплексної пренатальної діагностики у випадках збільшення комірцевого простору плода за даними УЗД у 11-13 тижнів вагітності.

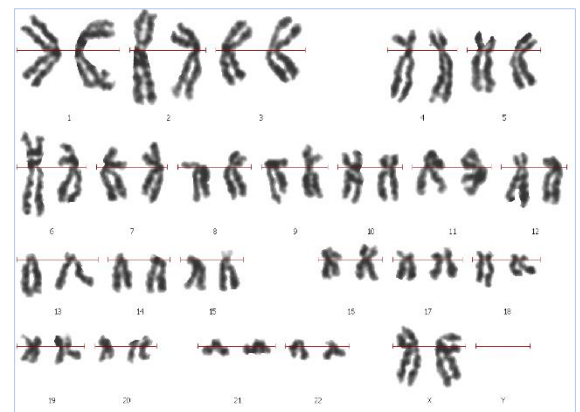
Дієвість впровадження в практику такого оптимізованого алгоритму пренатальної діагностики можна продемонструвати наступними клінічними прикладами.

Клінічний випадок 1:

Першовагітна молода жінка віком 24 роки звернулася для УЗД у терміні 13 тижнів 1 день. У плода було виявлено потовщений КП (9 мм), відсутня КН, тотальний набряк м'яких тканин в ділянці шиї та тулуба, гідрома шиї, бокові кісти шиї, двобічний гідроторакс. Отримано високий ризик хромосомної патології плода (найімовірніше синдрому Тернера, оскільки у плода були ознаки жіночої статі). Вагітній було терміново виконано біопсію ворсин хоріону, отримано нормальний жіночий каріотип 46,XX. Частина зразка ворсин хоріону було законсервовано для потенціально необхідних додаткових лабораторних обстежень (рис. 4.16).



а



б

Рис. 4.16 Плід із товщиною КП 9 мм (а), нормальний жіночий каріотип 46,XX (б).

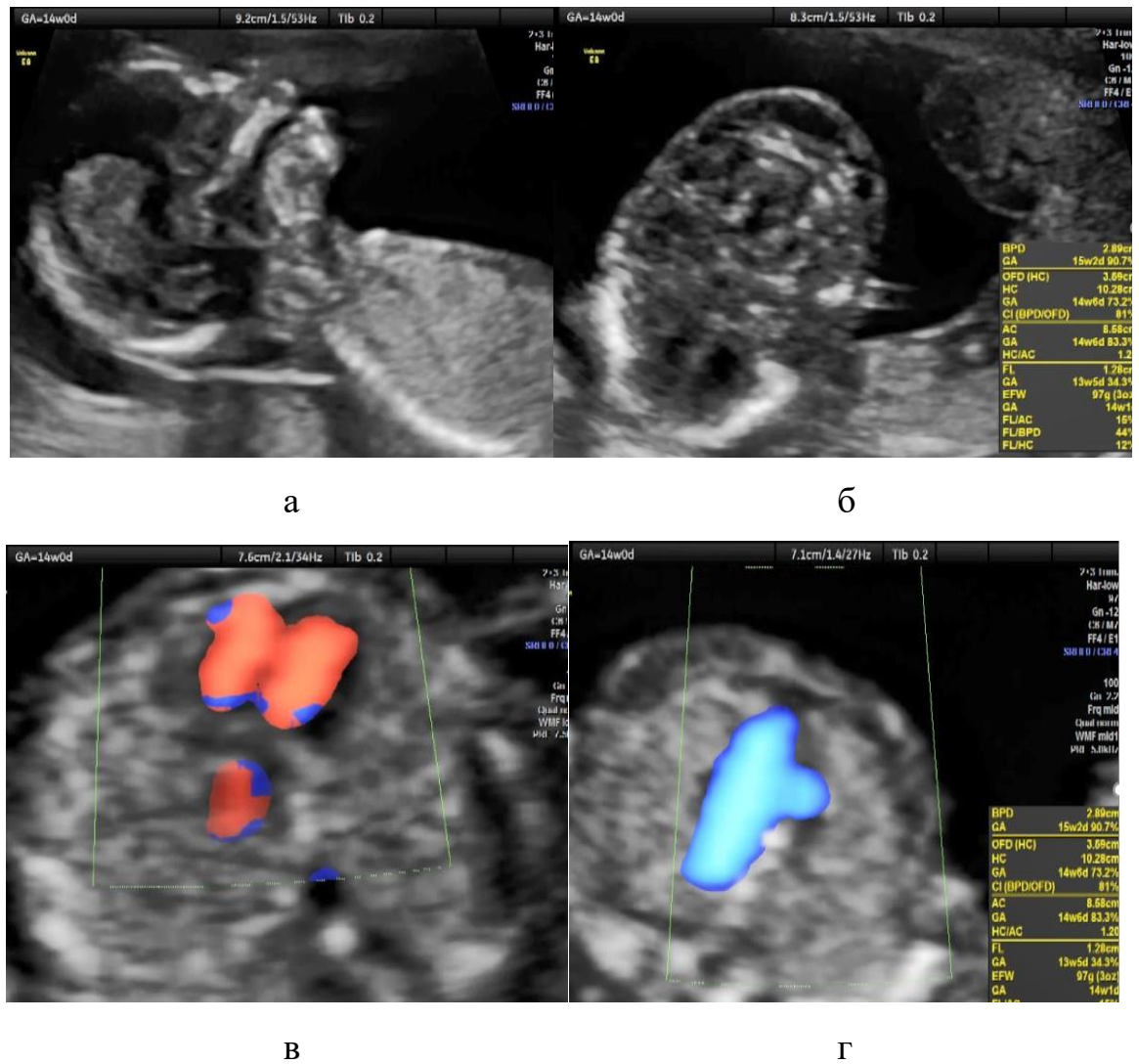


Рис. 4.17 Плід із товщиною КП 9 мм в терміні 14 тижнів 6 днів: а) наявна носова кістка та нормальний профіль плода, потовщена шийна складка в сагітальному зрізі, б) набряк в ділянці шиї плода в 14 тижнів 6 днів, в) нормальний потік антеградний у два шлуночки; г) нормальний потік у великі артерії, антеградний кровоплин.

За оптимізованим алгоритмом пренатальної діагностики вагітній було виконано ехокардіографію у 14-15 тижнів. Набряк у плода зберігався, але ознак кардіальної аномалії не було, тому додатково FISH на мікрodelеційний синдром Ді-Джорджі не проводився (рис. 4.17).

Подальша діагностика включала ретельний УЗ-моніторинг з ехокардіографією у термінах 17-18, 21-22, 28-30 тижнів. В динаміці ступінь набряку зменшувався, і в 21 тиждень жодних ознак водянки плода,

гідроторакса, змін інших систем і органів у плода не було. Вагітність закінчилася народженням здорової дитини, розвиток у віці до 1 року нормальний.

Клінічний випадок 2:

Вагітна віком 25 років звернулася для пренатальної діагностики у 12-13 тижнів. Має обтяжений генетичний анамнез - при першій природній вагітності у плода в 11-12 тижнів було виявлено ознаки генералізованого набряку. Проводилася біопсія ворсин хоріону, встановлено нормальний каріотип плода 46,XY. Вагітність завмерла у 13 тижнів.

Поза вагітністю родина всебічно обстежена, виявлено імунний конфлікт, вовчаковий антикоагулянт та відхилення в коагулограмі, що було визначено консультантами як основна причина ранньої водянки плода. Каріотип подружжя був у нормі. Наступна вагітність планована, призначено антиагреганти до і під час вагітності, відповідно до клінічного протоколу.

У ході УЗД при другій вагітності у 12 тижнів виявлено зміни, схожі з такими, як при першій вагітності - потовщений КП, гіпоплазія КН, тотальний набряк м'яких тканин в ділянці живота та тулуба, двобічний гідроторакс (рис. 4.18).



а

б

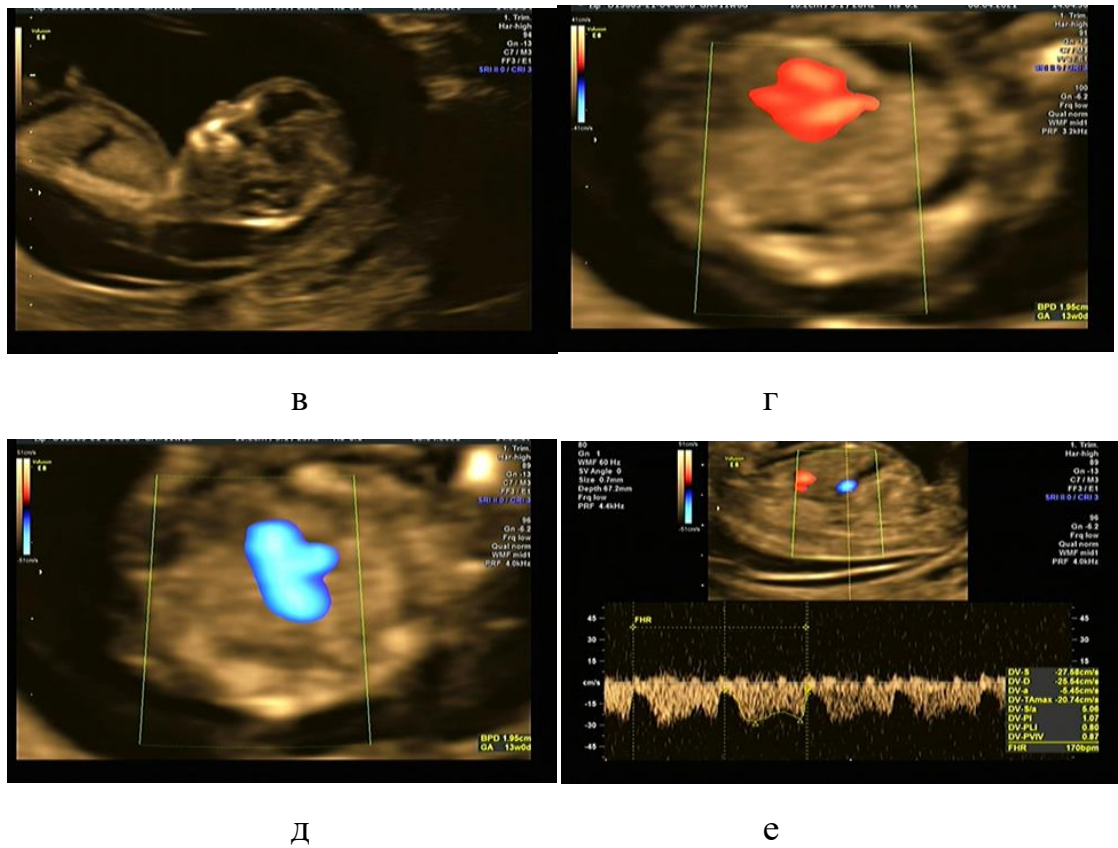
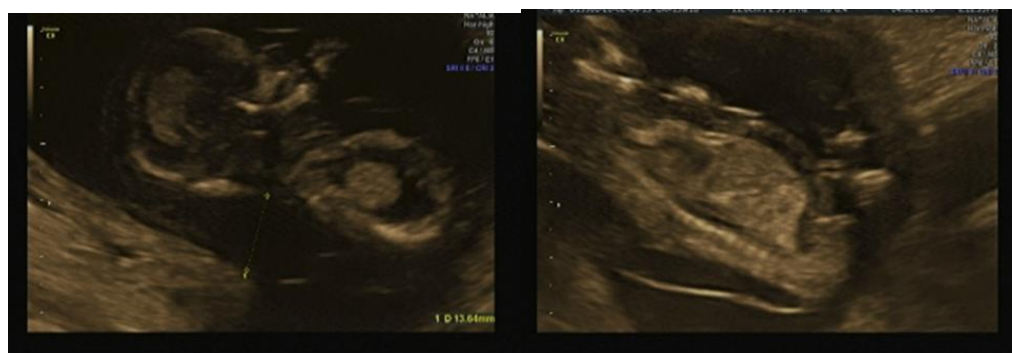


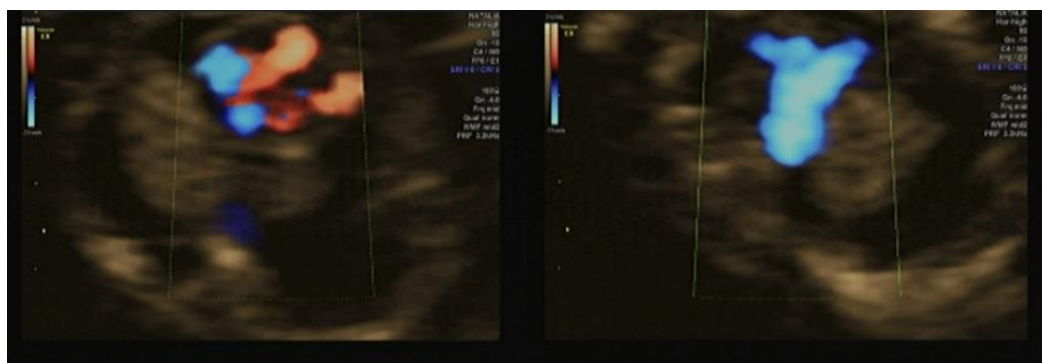
Рис. 4.17 УЗД плода у 12 тижнів 3 дні вагітності: а) набряк у ділянці тулуба та шиї; б) гіпоплазія носової кістки; в) набряк в ділянці тулуба, ознаки асцити, гідроторакс; г) нормальний потік антеградний у два шлуночки; д) нормальний потік у великі артерії, антеградний кровоплин; е) високорезистентний кровоплин у венозній протоці.

Через виражені ультразвукові зміни показники індивідуального ризику хромосомних трисомій були прогнозовано високими. На першому етапі генетичної діагностики було використано неінвазивний тест крові матері Sage, який показав низький ризик кількісних порушень усіх 24 пар хромосом, стать знову чоловіча. При контрольному УЗД із ехоКГ у 14 тижнів 4 дні зберігаються ознаки тотального набряку м'яких тканин в ділянці живота та тулуба, двобічний гідроторакс. Ознак ВВР, у т.ч. вад серця, у плода не виявлено.



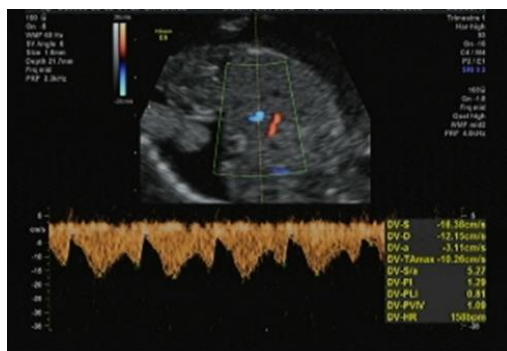
а

б



в

г

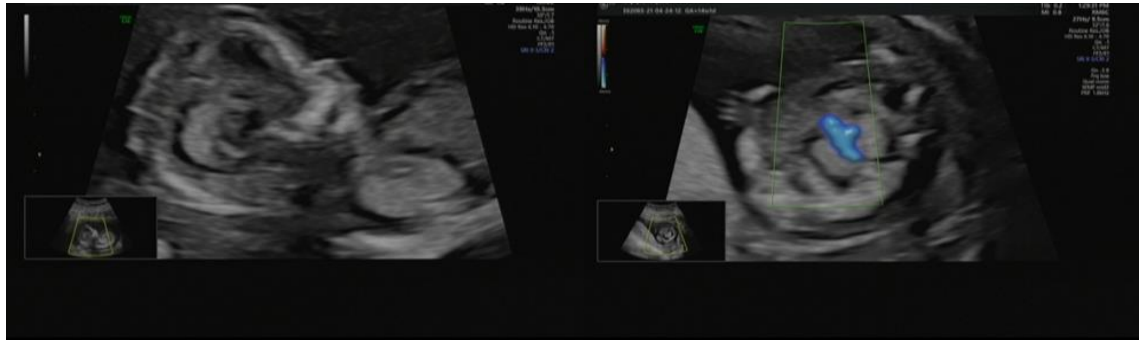


д

Рис. 4.18 УЗД в 14-15 тижнів у плода з набряком: а - потовщена шийна складка, набряк м'яких тканин, ознаки гідротораксу; б) набряк м'яких тканин і ділянці тулуба; в) нормальний антеградний потік у два шлуночки; г) нормальний потік у великих артеріях V-sign; д) високорезистентний потік у венозній протоці у набряклого плода, ознаки асцити.

Зважаючи на нормальні результати НПТ і ультразвукову картину, ранню біопсію ворсин хоріону не проводили. Було призначено контрольний ультразвук у 17-18 тижнів, який показав тотальний набряк м'яких тканин в

ділянці тулуба та кінцівок, асцит, двобічний гідроторакс. Тобто, мали місце ознаки неімунної водянки у плода неясної етіології. Із ехо-маркерів гіпоплазована КН і помірно вкорочене стегно. Додатково діагностовані маловоддя, крайове входження пуповини у верхній край плаценти (рис. 4.19).



а

б

Рис. 4.19 УЗД плода у 17-18 тижнів: а) візуалізовано набряк м'яких тканин у плода, ультразвукові ознаки гідротораксу у сагітальному зрізі, а також продемонстровано нормальний профіль плода із наявною КН; б) ознаки гідротораксу у поперечному зрізі, набряк м'яких тканин, а також нормальний вихід великих артерій.

Згідно оптимізованого алгоритму, виконано діагностичний амніоцентез цитогенетичним аналізом, який підтвердив нормальний чоловічий каріотип без кількісних і структурних хромосомних порушень – 46,XY. Вагітність була перервана.

На етапі медико-генетичного прекоцепційного консультування було визначено, що повторення двох ідентичних випадків пренатальних проявів патології плода з високою ймовірністю може свідчити на користь моногенної спадкової патології з автосомно-рецесивним типом успадкування. Молекулярно-генетичний аналіз методом клінічного екзому встановив, що батьки є гетерозиготними носіями мутацій гена *RASA2*, який за попередніми даними має кореляцію із синдромом Нунан. Отже, повторний ризик в родині складає 25%. Родина отримала рекомендації щодо проведення специфічної

пренатальної ДНК-діагностики в 11-12 тижнів у разі наступної природної вагітності або використання методу ЕКЗ для проведення доімплантаційного тестування ембріонів методом PGD-M.

Висновки до розділу 4:

Результати даного розділу дисертаційного дослідження свідчать, що комплекс методів сучасної пренатальної діагностики, який за оптимізованим алгоритмом можна виконувати при вагітностях плодами із потовщеним комірцевим простором вже у I триместрі гестації. З допомогою впровадження у клінічну практику можна вчасно виявити хромосомну патологію і вади розвитку плода на ранніх термінах. Це в значній мірі підвищує ефективність генетичного консультування, дає шанс кожній родині своєчасно отримати інформацію щодо прогнозу здоров'я їхньої дитини і зробити усвідомлений вибір щодо продовження або переривання вагітності. Встановлення точної етіології патологічних ультразвукових знахідок також сприяє визначенню прогнозу нащадків на майбутнє. Результати проведеного аналізу особливо важливі для глибшого клінічного дослідження і покращення ефективності пренатальної оцінки стану плода у сім'ях групи ризику вродженої та спадкової патології.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокопчук НМ, Гельнер НВ. Генетичний моніторинг природжених вад розвитку, самовільних викиднів та неплідних шлюбів. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15 (2, ч. 1): 20-7. URL: file:///C:/Users/Maria/Downloads/kep_2016_15_2(1)__7.pdf.

2. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокопчук НМ, Гельнер НВ. Генетичний моніторинг природжених вад розвитку, самовільних викиднів та неплідних шлюбів. Природничі читання. Матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф.; 2017. Трав 18-21; Чернівці. Клінічна та експериментальна патологія. 2016.; 15 (2): 20-27.

3. Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Пренатальна діагностика хромосомної патології. Медичний форум. 2016;(8):9-12.
4. Спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології ультразвуковими маркерами. Патент України UA 115287 U. 2017. Квітень 10. 7 с.
5. Kitsera N, Helner N, Prokopchuk N, Osadchuk Z, Teneta M, Bezkorovaina G, Mikula M. Reproductive Anamnesis of Women`s Cohort with Turner Syndrome from Lviv Region(West Ukraine). J Genet DNA Res. 2018; 2 (2): 1000110.
6. Лозинська МР, Прокопчук НМ, Мікула МІ, Корінець ЯМ, Олексюк ОБ. Вплив чинників різної етіології у виникненні завмирання вагітності. Acta Medica Leopoliensia. 2018;24(4):1823. doi:<https://doi.org/10.25040/aml2018.04.018>.
7. Sharhorodska Ye, Prokopchuk N, Helner N, Makukh H. Medical-genetic consultation of women with congenital heart diseases of fetus. EUREKA: Health Sci. 2019; (1): 39-47. doi: 10.21303/2504-5679.2019.00845.
8. Прокопчук НМ, Гельнер НВ, Пикалюк ВС, Антонюк ОП. Цитогенетичне дослідження хромосомної патології плодів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):72-9. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.315.
9. Прокопчук НМ, Антонюк ОП, Іванів ЮА, Ніколенко МІ. Маркери хромосомної патології у плодів 11-13 тижнів+6. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):53- 9.
10. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз ефективності пренатальної діагностики у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;(2):127-31. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2014.2.5867>.
11. Прокопчук НМ, Прокопчук Ю. Сім'ї з обтяженим репродуктивним анамнезом. Праці наукового товариства ім. Шевченка. Лікарський збірник. Медицина і біологія. 2014;38(25):71-9.

12. Лозинська МР, Мікула МІ, Прокопчук НМ, Корінець ЯМ, Олексюк ОБ. Клінічні та генетичні особливості подружжя з репродукційними втратами в анамнезі, що зумовлені розвитком ембріонів/плодів із аномальним каріотипом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;(3):170-3. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-170-173.

13. Prokopchuk NM, Nikolenko MI, Lozynska MR, Antoniuk OP, Korinetz YaM, Ivaniv YA. Clinical, ultrasound and cytogenetic characteristics of fetuses with increased nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Med Sci. 2023; 72 (2): 1-12. <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.02.15>

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Вихідна концепція дисертаційного дослідження ґрунтувалася на аксіомі, що комплексна допологова діагностика, яка ґрунтується на базі масового пренатального скринінгу вагітних і таргетного генетичного обстеження у сформованих групах високого генетичного ризику залишається найефективнішим способом вторинної профілактики широкого спектру ВВР, які становлять, за оцінками, до 5% від усіх пологів [1, 3]. Незважаючи на відносно низьку поширеність, вади розвитку плода є причиною приблизно 30% перинатальних смертей та тривалої дитячої захворюваності та інвалідності в розвинених країнах [2], що надає значний вплив на сім'ї, суспільство та національні системи охорони здоров'я.

Проведений аналіз наукової літератури свідчить, що до початку 1970-х років пренатальна діагностика ВВР в основному була спрямована на виявлення хромосомних аномалій за допомогою амніоцентезу у групах високого ризику [89, 90]. Протягом останніх трьох десятиліть пренатальна діагностика значно покращилася завдяки розвитку ультразвукових технологій та генетичних лабораторних методів, здатних виявляти генетичні порушення плода на хромосомному і генному рівні [130, 134, 145]. Це призвело до суттєвого покращення виявлення вроджених патологій плода. Але незважаючи на такі досягнення, успішність застосування різних методів пренатальної діагностики суттєво варіює і потребує удосконалення. Насамперед, масових скринінгових методів, які застосовуються у загальній популяції вагітних жінок.

Так, потенціал пренатального ультразвуку суттєво залежить не тільки від якості апаратури та досвіду операторів, а й від використання стандартизованих протоколів УЗД і популяційних номограм щодо основних біометричних параметрів. Раннє виявлення ВВР та хромосомних порушень залежить від чіткого алгоритму і послідовності обстежень у жінок з високим

генетичним ризиком за даними скринінгу. Визначення максимально точного прогнозу здоров'я майбутньої дитини і прогнозу нащадків допомагає зробити родині усвідомлений вибір, а лікарям обрати адекватну тактику ведення такої вагітності і надати своєчасну допомогу новонародженому з вродженою патологією.

Це свідчить на користь актуальності і злободенності даного наукового дослідження, метою якого стало підвищення ефективності раннього виявлення ВВР та хромосомної патології плода на підставі оптимізованого алгоритму пренатальних ультразвукових і генетичних досліджень.

На першому етапі роботи було проведено оцінку розподілу основних біометричних параметрів плода при фізіологічній вагітності, оскільки одним із найвагоміших чинників у досягненні високої ефективності ультразвукової пренатальної діагностики є коректне оцінювання патологічних змін відповідно до популяційної норми. Біометрія плода є важливою частиною рутинного обстеження у II та III триместрах вагітності. Вимірювання плода можна комбінувати для оцінки ваги плода або порівняння з попередніми вимірюваннями у того ж плода, щоб оцінити динаміку його росту. Розміри вважаються або нормальним, або малими (тобто <3-го, 5-го або 10-го перцентиля) або великими (тобто >90-го, 95-го або 97-го перцентиля), а біометрія плода використовується як скринінговий тест для виявлення плодів, які знаходяться нижче або вище граничних значень для норми і, таким чином, мають підвищений ризик біометричних або морфологічних аномалій.

На розміри нормального плода впливають багато чинників, тому для різних популяцій необхідно мати точні номограми основних ультразвукових параметрів відповідно до гестаційного терміну. В Україні за останні 25 років подібні популяційні дослідження не проводилися, а важливість адаптації номограм до власної популяції підкреслюється багатьма провідними світовими експертами [198-200].

Обчислено розподіл основних біометричних параметрів – медіана (50-й центиль), нижня та верхня межі норми (5-й і 95-й центилі, відповідно) для

біпаріетального розміру (БПР), окружності голови (ОГ), окружності живота (ОЖ), довжини стегна (ДС) з 14 по 40 тижнів вагітності; проаналізовано по 100 значень для кожного гестаційного тижня.

БПР у нормі збільшувався пропорційно гестаційному терміну, з медіанами: 27 мм у 14 тижнів, 47 мм у 20 тижнів, 76 мм у 30 тижнів, 96 мм у 40 тижнів. Аналогічна динаміка спостерігалася і для окружності голови – пропорційне збільшення з 14 по 40-й тижень, приріст приблизно на 5% щотижнево, починаючи з 20-го тижня. Щодо окружності живота і довжини стегна, то, їхнє зростання було нерівномірним – найшвидший ріст у 14-18 тижнів (приблизно 13% щотижнево), потім стабільно приблизно на 8% до 28 тижнів. У III триместрі (29-40 тижнів) збільшення ОЖ та ДС вже уповільнювалося і складало приблизно 3% щотижнево (таблиці 3.1-3.4).

Порівняння обрахованих регіональних показників БПР, ОГ, ОЖ, ДС із загальноновживаними у світі нормативами Nadlock et. al, які закладені в усі апарати УЗД, а також з даними біометрії плодів польських авторів, популяція якої є найближчою за етнічним складом [181, 182] встановило відсутність статистично значущих відмінностей усіх чотирьох основних біометричних параметрів із групами порівняння ($p > 0,05$).

З окремих фетометричних параметрів було обчислено нормативи довжини КН плодів у 14-22 тижні, оскільки цей ультразвуковий маркер є одним з найвагоміших в оцінці індивідуального ризику трисомії 21 у плодів [110]. На відміну від БПР, ОГ, ОЖ, ДС, регіональна довжина КН плода у 14-18 тижнів істотно відрізнялася в меншу сторону від нормативів групи авторів Медведев М.В. та ін. [183], якими найчастіше користуються лікарі з УЗД в Україні ($p < 0,05$). Тобто, використання цих літературних даних для стратифікації гіпоплазії КН може призвести до хибно-позитивних результатів, штучному підвищенню індивідуального ризику хромосомних трисомій і, відповідно, кількості непотрібних інвазивних маніпуляцій. Порівняно з найпоширенішими серед іноземних сонологів нормами Sonck J. et al. [184] статистично значущих відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що основні біометричні параметри плодів, за якими розраховується вага дитини, у дослідженій вибірці вагітних жінок Львівської області не відрізняються від загальноновживаних референтних значень, обрахованих Hadlock et al. у 1984 році. Отже, для коректної оцінки ваги дитини і діагностики ВВР, пов'язаних із порушеннями кісткової системи плода (скелетні дисплазії, мікроцефалія) або перинатальних ускладнень (затримка росту плода) можна використовувати всі ультразвукові сканери, в налаштуваннях яких за умовчанням встановлено цифрові параметри Hadlock. Для оцінки довжини КН плода як гіпоплазованої у II триместрі потрібно використовувати виключно регіональні нормативи цього параметру для запобігання хибно-позитивним результатам.

Наступний розділ роботи був присвячений порівняльному аналізу частоти та спектру ВВР плода, виявлених при УЗД у різні гестаційні терміни. На сьогоднішній день УЗД рутинно використовується в більшості країн світу з метою скринінгу вагітності на наявність ВВР плода, але способи і методики ехографічного скринінгу все ще варіюють і удосконалюються [128, 201-202].

Щодо терміну вагітності, на якому слід проводити сонографічний скринінг, варто зазначити, що більшість структурних аномалій все частіше виявляються на більш пізніх термінах. На ранніх термінах вагітності можна з упевненістю діагностувати певні категорії аномалій розвитку плода, наприклад, аненцефалію, яка може бути достовірно виявлена вже у 10-14 тижнів гестаційного віку [131]. У деяких випадках омфалоцеле та вади розвитку кінцівок також діагностують за допомогою сонографії в I триместрі, тоді як інші структурні дефекти, такі як аномалії сечовидільної системи, виявляються на більш пізніх термінах. Ультразвуковий скринінг II триместру між 18 та 22 тижнями вагітності багато років залишався основним у діагностиці ВВР плода, оскільки цей період був певним компромісом між прийнятним терміном вагітності та своєчасним виявленням основних вроджених аномалій. Проте, удосконалення УЗД і методичних підходів в

останні роки задало чіткий тренд у зниженні термінів виявлення ВВР плода, що має беззаперечні переваги для родин і лікарів.

Для оцінки діагностичних можливостей УЗД було проаналізовано 248 випадків ВВР плода в обстеженій вибірці вагітних. Встановлено, що у I триместрі було діагностовано – 75/248 (30,3%) випадків ВВР, у II триместрі – 146/248 (58,9%) випадків ВВР, а в III триместрі – 27/248 (10,8%). Незважаючи на те, що більше половини вад було виявлено у II триместрі вагітності, заслуговує на більшу увагу їх діагностика вже у I триместрі. Ці результати вказують на діагностичні можливості сучасного раннього УЗД, з допомогою якого вдається діагностувати грубі летальні анатомічні дефекти та виявляти ехо-маркери хромосомної патології, а й виявляти інші поширені ВВР.

Щодо структури виявлених ВВР плода – як загальної, так і залежно від гестаційного терміну, найчастіше виявляли аномалії розвитку серця та великих артерій –28,6%, ВВР ЦНС –19,4%, кістково-м'язової системи –17,4%, вади обличчя – 14,5% випадків (табл. 3.7). Проте, спектр діагностованих ВВР плода відрізнявся між триместрами вагітності і залежав від нозологічної форми ВВР.

Діагностовані вади серцево-судинної системи стійко домінували незалежно від гестаційного періоду: 25,3% - у I триместрі, 28,8% - у II триместрі, 37,0% - у III триместрі. В 11-13 тижнів ВВР обличчя діагностувалися в 22,7% випадків, ВВР кістково-м'язової системи в 21,3%, а ВВР центральної нервової системи у 17,3%. У II триместрі вади ЦНС посіли вже друге місце в структурі (20,5%), на III місці залишилися вади кістково-м'язової системи (15,8%), на IV місці були вади обличчя (13,0%). У III триместрі вагітності вади розвитку ЦНС плода становили 18,5% від усієї діагностованої у цих термінах патології, а сечовидільної системи та ВВР кістково-м'язової системи виявляли у 14,8% плодів.

Варіювання нозології ВВР, які більш ефективно доступні для УЗД раніше чи пізніше, зумовлено насамперед особливостями їхнього анатомічного формування у пренатальному періоді. Яскравим прикладом

цього є нозологія аномалій ЦНС, діагностованих впродовж I-III триместрів. У ранні терміни виявлялися переважно летальні грубі вади – акранія, аненцефалія/екзенцефалія, голопрозенцефалія, черепно-мозкові кили (13/48 випадків). Клінічні прояви спинномозкових кил, агенезії/дисплазії мозочка, синдрому Денді-Уокера, поренцефалії стають вираженими пізніше, тому ці вади переважно діагностовані у II триместрі (30/38 випадків всіх ЦНС).

В пренатальній УЗД останніх років велика увага приділяється покращенню візуалізації кардіальних аномалій через їхню поширеність (вади серця склали в досліджуваній групі майже третину від усіх діагностованих ВВР – 28,6%), а також через можливість надавати ефективну кардіохірургічну допомогу таким дітям. Проте, багатоцентрові роботи провідних світових спільнот навіть в останні роки показують, що по багатьох країнах світу рівень пренатального виявлення вад серця варіює від 30 до 60 % [203, 204], що є вагомим чинником дитячої захворюваності та смертності, оскільки немовлята з вадами серця можуть потребувати високоспеціалізованої допомоги вже невдовзі після народження. Це підкреслює актуальність наукових досліджень з удосконалення пренатального УЗД, яке має важливе значення для своєчасної і максимально ранньої діагностики кардіальних аномалій плода під час вагітності.

Таким чином, отримані у цьому розділі дисертаційного дослідження дані щодо вивчення спектру ВВР залежно від гестаційного періоду підтверджують прогнозовані можливості сучасного пренатального УЗД, визначені в останніх гід лайнах International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) [201, 202], і показують, що українські медичні заклади можуть досягти такої ефективності допологової ехографії.

Одним із чинників, які зумовлюють ефективність вторинної профілактики вродженої патології плода, є своєчасне і ефективне формування груп високого генетичного ризику. Це проводиться як на етапі допологової діагностики, так і на прекоцепційному етапі, де особливої уваги потребують жінки з репродуктивними втратами в анамнезі. У більшості країн світу частота

невиношування вагітності становить 10% – 42% і не має тенденції до зниження [205]. За останні роки зростає така форма невиношування, як вагітність, що не розвивається, причому, в Україні її частка становить не менше 10% від загальної кількості репродуктивних втрат [206]. Аномалії розвитку ембріонів, зумовлені генетичними чинниками, вважають найпоширенішою причиною репродуктивних втрат на ранніх термінах. Це, зокрема, майже 70% вагітностей, що не розвиваються до 6 тижнів, 50% – до 10 тижнів і 5% – після 12 тижнів вагітності [207, 208]. Особливу проблему становлять повторні РВ, зумовлені різними причинами, зокрема, аномаліями каріотипу в одного з подружжя, найчастіше з реципрокними і робертсонівськими транслокаціями [209, 210].

Група жінок з ранніми втратами вагітностей часто повинна мати індивідуалізований план пренатальної діагностики при наступних вагітностях, тобто, вибір оптимальної тактики допологових обстежень у багатьох випадках залежить від причини репродуктивних розладів. У зв'язку з цим, одним із завдань дисертаційного дослідження стало вивчення спектру хромосомних аномалій при ранніх завмерлих вагітностях залежно від гестаційного терміну і віку матері. Аналіз був проведений серед 165 ембріонів/плодів із хромосомною патологією від завмерлих вагітностей у термінах 4-21 тиждень, з паралельним дослідження каріотипу батьків у всіх випадках.

Структуру хромосомної патології склали анеуплоїдія – порушення кількості хромосом із залученням від однієї до восьми хромосом – 90,9%, порушення плоідності (триплоїдія) – 7,3%, структурні хромосомні аберації – 1,8%. Найчастіше зареєстровано трисомії автосом 21, 18, 13 та 16: 18,2%, 16,4%, 13,9% і 11,5% відповідно від загальної кількості ХП, відповідно. З порушень у статевих хромосомах найпоширенішою була моносомія хромосоми X (15,2%). Середній вік жінок із втратами вагітності становив $30,23 \pm 0,70$ років. Статистично значущі відмінності у віковому складі жінок порівняно зі всією групою знайдено для трисомії 21 і трисомії 18 - $34,44 \pm 1,44$ років та $32,75 \pm 1,65$ років ($p < 0,05$), що підтверджую відому вікову залежність

саме цих патологій. Для порушень кількості автосом і статевих хромосом залежності від віку матері не встановлено. Аналогічно, не визначено залежності сумарної анеуплоїдії автосом та триплоїдії від статі плода. Але для окремих нозологій виявлено переважання ембріонів тієї чи іншої статі: чоловічої статі у разі трисомії 21 (66,7% порівняно з 33,3%), трисомії 13 (73,9% порівняно з 26,1%), і, навпаки, жіночої статі при трисомії 16 (63,2% порівняно з 36,8%), $p < 0,05$.

Втрати вагітності через аномальний каріотип плода частіше реєстрували у терміні 4-12 тижнів, порівняно з терміном 13-21 тижнями (61,7%:38,3%, $p < 0,05$). До 12 тижнів найчастіше завмирали вагітності, де у ембріону були хромосомні порушення з високою летальністю – трисомія 16 (94,7%), триплоїдія (83,3%), додаткові маркерні хромосоми (77,8%).

Цитогенетичне обстеження хромосомного набору подружніх пар, у яких при завмерлих вагітностях було виявлено порушення кількості або плоїдності хромосом, не виявило порушень каріотипу, що підтверджує спорадичне походження таких порушень через мутації *de novo* в статевих клітинах. Отже, у разі встановлення в матеріалі завмерлої вагітності анеуплоїдії, показань для аналізу каріотипу батьків немає. Алгоритм комплексної пренатальної діагностики при наступних вагітностях в таких випадках відповідає загальній скринінговій програмі. Рекомендації відрізняються у випадках діагностики структурних хромосомних аберацій, з 3-х випадків таких перебудов, виявлених у досліджуваній групі, два випадки були наслідком носійства матерями збалансованих хромосомних робертсонівських транслокацій: між хромосомами 13 і 14 (каріотип матері 45,XX,der(13;14)(q10;q10)) і між хромосомами 14 і 21 (каріотип матері 45,XX,der(14;21)(q10;q10)). Такі аберації не призводять до клінічних фенотипових проявів у носіїв, однак, через індукцію великої кількості гамет з незбалансованим хромосомним набором, ймовірність несприятливих закінчень вагітності в обох випадках складає приблизно 66%. І в таких родинах у разі наступних природних вагітностей стандартних скринінгів недостатньо. Обов'язковим видом пренатальної

діагностики буде інвазивне обстеження з точним цитогенетичним аналізом каріотипу плодів.

Таким чином, цитогенетичний аналіз матеріалу завмерлої вагітності є важливим етапом генетичного консультування родин з обтяженим акушерським анамнезом, які планують вагітність. Своєчасне уточнення причини репродуктивної втрати дає можливість чітко визначити прогноз нащадків в родині і вибрати адекватний індивідуалізований алгоритм пренатальної діагностики при наступній вагітності.

Останнім розділом дисертаційного дослідження стало вивчення клінічних, ультразвукових та цитогенетичних характеристик плодів з різною товщиною КП у I триместрі вагітності. Цей ехографічний маркер вже 30 років використовується в клінічній практиці [99], але незважаючи на прогрес в ультразвукових технологіях, він залишається найвагомішою і значущою ранньою ехографічною ознакою широкого спектру вродженої і генетичної патології плода.

Аналіз виконано серед 127 вагітностей з розширеним КП плода, у тому числі група I з розміром КП (2,5-3,5) мм (38 випадків) і група II з КП >3,5 мм (89 випадків). Обидві групи були співставними за віком. Несприятливе закінчення вагітності при розширенні КП більше за 2,5 мм сумарно спостерігалось у 65,3% випадків, з яких хромосомні порушення склали (58/83) 69,9%, аномалії систем та органів плода – (21/83) 25,3%. Слід відмітити, що хромосомна патологія частіше зареєстрована при КП (2,5-2,5) мм (55,3%) порівняно з 41,6% при КП >3,5 мм. Водночас, вади розвитку мали зворотну залежність – 7,9% при КП (2,5-3,5) мм і 20,2% при збільшенні КП >3,5 мм, але в обох випадках різниця між групами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

У спектрі хромосомної патології, діагностованої у плодів із потовщеним КП, переважала анеуплоїдія (табл. 4.4), з якої найчастішою була трисомія 21, незалежно від ступеня розширення КП – 61,9% від усієї патології у групі I і 54,1% у групі II. Другою за поширеністю була трисомія 18 – 23,8% і 18,9%, відповідно. У разі розширення КП >3,5 мм частіше виявляли моносомію

хромосоми X (13,5%), бо для цього хромосомного порушення специфічною ознакою є виражений набряк плода за типом шийної цистогіроми.

Отже, отримані дані свідчать про високу інформативність збільшення товщини КП плода у I триместрі як маркера широкого спектру хромосомної патології. Частота і спектр ХП варіюють залежно від ступеня потовщення КП і у дослідженій вибірці більшими порівняно з даним інших авторів, особливо при розмірі КП 2,5-3,5 мм [108, 109]. Так, за даними Srebniak M.I. et al. 38% плодів із КП (2,5-3,5) мм мали ХП, з яких 28% становили трисомія 21, 18, 13 хромосом, 7% - аномалії статевих хромосом, 0,8% - триплоїдія, 1,6% - незбалансовані хромосомні аберації. Більша частота виявлення ХП у власній вибірці може бути пов'язана з оптимізованими алгоритмами оцінки індивідуального генетичного ризику вагітних, тобто, більш точним формуванням груп високого ризику.

У плодів із розширеним КП і нормальним каріотипом (69/127) 54,3% було виявлено 21 випадок ВВР. Їхній спектр був також різноманітним, особливо в групі з розміром КП >3,5 мм, де ВВР було діагностовано у 34,6% (рис. 4.9, 4.10), де переважали вади серця (9 випадків), було виявлено також множинні ВВР (4 випадки), вади ЦНС і кістково-м'язової системи (по 2 випадки), рідкісний синдром Поттер (1 випадок). Слід окремо акцентувати увагу на виявлених у I триместрі кардіальних аномаліях, рання діагностика яких важлива для правильного формування груп ризику, застосування відповідних методів дообстеження та консультації у профільних фахівців.

У досліджуваній вибірці зі 127 плодів із розширеним КП, виявлено 48 випадків вроджених вад серця було, з яких 38 зареєстровані у плодів з поєднаною хромосомною патологією. Нозологія вад серця була представлена АВ-комунікацією, конотрункальними вадами, ДМШП, недостатністю тристулкового клапана, коарктацією аорти, гетеротаксією. Встановлено, що ймовірність виявлення кардіальної аномалії чітко корелювала зі ступенем збільшення КП плода. Так, у групі I при розмірі КП (2,5-3,5) мм було діагностовано 23,7% випадків вад серця, у групі II при збільшенні КП >3,5 мм

- 43,8% вад серця (95% ДІ 11,7-38,3: 33,7-54,2, $p=0,03$; ВШ=0,40). Це узгоджується з даними інших дослідників [194] і зумовлює необхідність скерування вагітної на поглиблену ехокардіографію плода вже у I триместрі після виявлення збільшення КП при рутинному скринінговому УЗД у жіночих консультаціях. На це вказують і більшість провідних світових експертів з медицини плода. Так, згідно з літературними даними у плодів із нормальним каріотипом і без несерцевих аномалій додавання сканування серця до комбінованих параметрів скринінгу I триместру суттєво покращує виявлення основних ВВР серця протягом I триместру [211].

Рання діагностика кардіальних аномалій у плодів із розширеним КП також є важливою для визначення тактики інвазивної діагностики, терміну її проведення і спектру необхідних лабораторних генетичних методів. Зокрема, у разі виявлення аномалій великих судин (конотрункальних аномалій) разом зі стандартним каріотипуванням слід обов'язково виконувати молекулярно-цитогенетичне дослідження для виключення мікрodelеційного синдрому Ді-Джоржі, якого серед обстеженої групи виявлено 2 випадки [195].

Важливо акцентувати увагу на аналіз катамнестичної інформації в обстеженій групі вагітних жінок. При розмірі КП (2,5-3,5) мм при нормальному каріотипі плода 82,5% вагітностей закінчилися народження здорових дітей. При товщині КП $>3,5$ мм і нормальному каріотипі плода таких нормальних закінчень вагітностей було 65,4%. Ця інформація дуже важлива для генетичного консультування жінок після першого УЗ-скринінгу, для донесення до них інформації, що збільшення КП не є синонімом наявності патології плода. Цей маркер є тільки показанням для продовження поглибленої індивідуалізованої пренатальної діагностики за окремим алгоритмом.

Для того, щоб максимально обґрунтовано підійти до виконання ще одного завдання роботи щодо оптимізації алгоритму пренатальної діагностики для набряклих плодів із різною товщиною КП, було також проаналізовано частоту інших ультразвукових мінорних ехо-маркерів у плодів зі збільшеним

КП. До аналізу включили візуалізацію КН та кровоплин через венозну протоку (табл. 4.6). Патологічна КН (аплазія/гіпоплазія) була виявлена у 52,6% плодів I підгрупи і 42,6% плодів II групи (95% ДІ: 31,8-65,3 : 36,5-55,8, $p > 0,05$). Патологію венозної протоки виявили в 36,8% I групи та 29,2% плодів із II групи, і різниця також не була статистично істотною (95% ДІ: 21,1-53,2:20,1-37,5; $p > 0,05$). Не було різниці між кількістю діагностованої хромосомної патології у плодів з патологічною КН і розширеним КП, незалежно від ступеня його збільшення (60,0% у групі I і 63,2% у групі II, $p > 0,05$). Ці дані співпадають з літературними, зокрема відсутність або гіпоплазія НК спостерігалася у 58,82 % випадків синдрому Дауна та у 1,72 % неуражених вагітностей, відповідно [196, 197].

Встановлено відсутність статистично значущої різниці за частотою випадків поєднання патологічної КН та венозної протоки у плодів з розширеним КП, незалежно від наявності хромосомної патології або вад розвитку. Це свідчить, що кожен з проаналізованих ехо-маркерів не корелює між собою і не корелює зі станом плода, отже, є незалежним показником ризику і може бути використаний у комплексі з іншими ультразвуковими та біохімічними параметрами для оцінки індивідуального комбінованого генетичного ризику вагітної жінки.

Фінальною частиною виконання дисертаційної роботи стала систематизація отриманих даних для обґрунтування оптимізованого алгоритму пренатальної діагностики вагітних із набряклими плодами (рис. 4.15). Відповідно до вітчизняної нормативної бази, тестом першої лінії в системі пренатальної діагностики є комбінований ультразвуковий та біохімічний скринінг I триместру (11 тижнів 2 дні – 13 тижнів 6 днів). У разі виявлення розміру КП (2,5-3,5) мм, жінки скеровуються на біохімічний скринінг з розрахунком індивідуального ризику щодо хромосомних трисомій, залежно від якого обирається подальша тактика. У разі виявлення розміру КП $> 3,5$ мм, вагітна відразу скеровується на консультацію до генетика. Такими є рекомендації міжнародних товариств, зокрема, Fetal Medicine Foundation.

Водночас, у дослідженій нами групі майже 25% всіх випадків вроджених вад серця були виявлені у плодів із розміром КП (2,5-3,5) мм. Тому перша важлива модифікація алгоритму у тому, що при відсутності у лікаря з УЗД можливості виконати разом з рутинним УЗ-скринінгом одночасно ранню розширену ехокардіографію, вагітну необхідно скерувати на експертне УЗД вищого рівня вже при розмірі КП 2,5 мм і більше.

Від якості ранньої УЗД і максимально точної оцінки індивідуального генетичного ризику вагітної залежить також спектр необхідних лабораторних генетичних методів у ході інвазивного обстеження. Друга важлива модифікація алгоритму ранньої пренатальної діагностики – при виконанні біопсії ворсин хоріону у плода зі вже діагностованою або запідозреною вадю серця, разом із традиційним каріотипування (GTG-метод) слід виконувати молекулярно-цитогенетичний FISH-аналіз для виключення синдрому Ді-Джорджі. За можливості рекомендується зберігати зразок матеріалу/ДНК плода, оскільки залежно від результатів наступних послідовних УЗД може потребуватися використання додаткових молекулярно-генетичних аналізів (клінічний екзом) або молекулярно-цитогенетичних (хромосомний мікроматричний аналіз). І звісно, вагітним жінкам, які були включені до групи високого ризику на підставі результатів першого пренатального скринінгу, потрібно проводити генетичне консультування на кожному етапі діагностики. Пренатальне виявлення ВВР і хромосомних аномалій дає можливість вибрати адекватну тактику ведення вагітності і пологів, скалсти прогноз обговорити ці дані з родиною, а також допомогти усвідомленому вибору батьків, надавши об'єктивну і точну інформацію про сатн здоров'я плода. У випадку збереження чи переривання патологічної вагітності родина має отримати психологічну підготовку та весь обсяг необхідної медичної допомоги у перинатальному періоді .

Подальшому удосконаленню перинатальної допомоги, складовою частиною якої є комплексна допологова діагностика, приділяється особлива увага з боку держави і керівників охорони здоров'я. Для розробки ефективних

практичних заходів дуже важливим є продовження наукових досліджень щодо різних аспектів вторинної профілактики вродженої патології. За результатами виконаного дисертаційного дослідження оцінено ефективність та діагностичні можливості раннього ультразвукового скринінгу вроджених вад і хромосомної патології, оптимізовано алгоритм пренатальної діагностики I триместру, що буде сприяти підвищенню точності формування груп високого генетичного ризику, своєчасному проведенню необхідного спектру верифікуючої діагностики, збільшенню ступеня виявлення вродженої патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукового завдання, що полягає у розробці оптимізованого алгоритму комплексної пренатальної діагностики для плодів з розширеним комірцевим простором та удосконаленні ранньої ультразвукової діагностики вроджених вад розвитку.

1. Нормативні значення основних біометричних параметрів плода (БПР, ОГ, ОЖ, ДС) у дослідженій вибірці вагітних Львівської області статистично істотно не відрізняються від загальноновживаних референтних значень. Оцінка довжини кістки носа плода у II триместрі має проводитися за обчисленими регіональними нормативами, які у 14-18 тижнів відрізняються від інших популяцій ($p < 0,05$).
2. Діагностичні можливості сучасного УЗД дозволяють виявити у I триместрі вагітності 30,3% ВВР, у II триместрі – 58,9%, у III триместрі – 10,8%. Встановлено, що ВВР серцево-судинної системи та центральної нервової системи – 28,6% і 19,4%, відповідно від загальної кількості, були найпоширенішими в загальній структурі пренатально діагностованих вад.
3. Виявлено значущу різницю між втратами вагітностей через аномальний каріотип плодів на термінах 4-12 тижнів порівняно з термінами 13-21 тижнів (61,7%:38,3%)($p < 0,05$), причому найчастіше завмирили вагітності на терміні менше 12 тижнів, якщо в ембріонів були хромосомні порушення з високою летальністю – трисомія хромосоми 16 (94,7%), триплоїдія (83,3%), додаткові маркерні хромосоми (77,8%). Відмінності у віковому складі жінок порівняно зі всією групою знайдено лише для трисомії 21 і трисомії 18 ($p < 0,05$).
4. Несприятливе закінчення вагітності у випадках розширеного КП плода понад 2,5 мм виявлено у 65,3% випадків, із яких хромосомні порушення становили 69,9%, аномалії систем та органів плода – 25,3%. Доведено відсутність істотної різниці між плодами з товщиною КП (2,5-3,5) мм і

більше ніж 3,5 мм за поширеністю хромосомних порушень, що вказує на необхідність проведення генетичних досліджень набряклих плодів вже при розширенні КП понад 2,5 мм.

5. У спектрі хромосомної патології серед набряклих плодів переважала анеуплоїдія автосом (94,8%), зокрема, трисомія хромосоми 21 становила 61,9% від усієї хромосомної патології при товщині КП (2,5-3,5) мм і 54,1% при товщині КП >3,5 мм. Ймовірність діагностики кардіальних аномалій, що були найпоширенішою вадою у плодів із групи ризику, залежала від розміру КП і була вищою при його збільшенні понад 3,5 мм порівняно з (2,5-3,5) мм 95%ДІ 11,7-38,3:33,7-54,2, $p=0,03$; ВШ=0,40. Проте, серед вроджених вад серця АВ-комунікацію істотно частіше виявляли у плодів з меншою товщиною КП (2,5-3,5 мм) ($p=0,03$, $\chi^2=4,70$).
6. Оптимізований алгоритм пренатальної діагностики у вагітних із набряклими плодами обґрунтовує обов'язкову ехокардіографію серця плода у I триместрі вже при розмірі КП $\geq 2,5$ мм і необхідність проведення інвазивних обстежень з адекватними лабораторними генетичними методами саме у ранні гестаційні терміни (11-13 тижнів).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ультразвукові сканери, де в налаштуваннях за умовчанням закладено норми основних біометричних параметрів Hadlock, можуть використовуватися для пренатальної ультразвукової діагностики у I-III триместрах вагітності.
2. При ехографічній оцінці кістки носу плода у ході скринінгового ультразвукового дослідження II триместру вагітності необхідно використовувати виключно обраховані регіональні нормативи довжини КН у 14-22 тижні. Оцінка цього ехо-маркера на підставі літературних даних може призвести до хибно-позитивних результатів, штучного підвищення індивідуального ризику хромосомних трисомій і, відповідно, зростання кількості непотрібних інвазивних маніпуляцій.
3. Цитогенетичний аналіз матеріалу завмерлої у 4-12 тижнів вагітності є важливим етапом генетичного консультування родин з обтяженим акушерським анамнезом, які планують вагітність. Своєчасне уточнення причини репродуктивної втрати дає можливість чітко визначити прогноз нащадків в родині і вибрати адекватний індивідуалізований алгоритм пренатальної діагностики при наступній вагітності.
4. Діагностичні можливості сучасного УЗД дозволяють виявити у I триместрі вагітності 30,3% ВВР, у II триместрі – 58,9%, у III триместрі – 10,8%. Встановлено, що ВВР серцево-судинної системи та центральної нервової системи – 28,6% і 19,4%, відповідно від загальної кількості, були найпоширенішими в загальній структурі пренатально діагностованих вад.
5. При виявленні збільшення комірцевого простору плода понад 2,5 мм при рутинному скринінговому УЗД у жіночих консультаціях, вагітну необхідно скеровувати на анатомічне поглиблене дослідження плода, тому числі ехокардіографію плода вже у I триместрі вагітності.

6. У плодів з діагностованими аномаліями великих судин (конотрункальних аномалій) разом зі стандартним каріотипуванням GTG-методом слід обов'язково виконувати молекулярно-цитогенетичний FISH-аналіз для виключення мікрделеційного синдрому Ді-Джоржі.
7. При нормальному каріотипі плода за результатами біопсії ворсин хоріону рекомендується зберігати зразок матеріалу/ДНК плода, оскільки залежно від результатів наступних послідовних УЗД може потребуватися використання додаткових молекулярно-генетичних аналізів (клінічний екзом) або молекулярно-цитогенетичних (хромосомний мікроматричний аналіз).
8. При генетичному консультуванні жінок зі збільшеним розміром КП плода після першого УЗ-скринінгу важливим є донесення до них інформації, що збільшення КП не є синонімом наявності патології плода. Цей маркер є тільки показанням для продовження поглибленої індивідуалізованої пренатальної діагностики за окремим алгоритмом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-e46. doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn J, Morris JK, Modell B, et al. Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. 2018;9(4):387-96. doi: 10.1007/s12687-018-0384-2.
3. Омельченко ЄМ, Полька ОО, Линчак ОВ, Карамзіна ЛА, Педан Р. Вроджені вади розвитку серед живонароджених та їх внесок в дитячу інвалідність. *Гігієна населених місць*. 2021; 71: 193-200. <https://doi.org/10.32402/hygiene2021.71>.
4. Процюк ОВ, Линчак ОВ, Поканевич ТМ. Поширеність в Україні вроджених вад розвитку серед живо-, мертвонароджених і плодів (результати 15-річного дослідження). *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2018;4(1):32-8.
5. Знаменська ТК, Бойчук ТМ, Годованець ЮД. Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013; 3(1):13-8.
6. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 May;94(5):387-402. doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb03115.x.
7. Huhn EA, Lobmaier S, Fischer T, Schneider R, Bauer A, Schneider KT, et al. New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2011 May;31(5):509-14. doi: 10.1002/pd.2728.

8. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJ. Down's syndrome screening with nuchal translucency. *Lancet*. 1997 Feb 8; 349(9049):438. doi: 10.1016/s0140-6736(97)80067.
9. Hallahan T, Krantz D, Orlandi F, Rossi C, Curcio P, Macri S, et al. First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta hCG versus intact hCG. *Prenat Diagn*. 2000 Oct; 20(10):785-9; discussion 790-1. doi: 10.1002/1097-0223(200010)20:10<785::aid-pd892>3.0.co;2-6.
10. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG*. 2004;111(6):521-31. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00193.x.
11. Spencer SL, Gaudet S, Albeck JG, Burke JM, Sorger PK. Non-genetic origins of cell-to-cell variability in TRAIL-induced apoptosis. *Nature*. 2009;459(7245): 428-32. doi: 10.1038/nature08012.
12. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obst Gyn*. 2017; 50(3):302-14. doi: 10.1002/uog.17484.
13. Kim HY, Cho GJ, Kwon HS. Applications of artificial intelligence in obstetrics. *Ultrasonography*. 2023; 42(1):2-9. doi: 10.14366/usg.22063.
14. Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal Screening Methods for Aneuploidies. *Am J Med Sci*. 2013;5(3):182-90. doi: 10.4103/1947-2714.109180.
15. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(7):736-50. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34961-1.
16. Hui L, Bilardo CM. The new focal point for prenatal screening and diagnosis. *Prenat Diagn*. 2023;43(7):811-3. doi: 10.1002/pd.6395.
17. Quazi S. Artificial intelligence and machine learning in precision and genomic medicine. *Med Oncol*. 2022;39(8):120. doi: 10.1007/s12032-022-01711-1.
18. Krasuski RA, Bashore ThM. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation*. 2016;134(2):110-3. doi: 10.1161/Circulationaha.116.023370.

19. Jabaz D, Jenkins SM. Sonography 2nd Trimester Assessment, Protocols, and Interpretation. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 34033336.
20. Carvalho JS, Axt-Fliedner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jun;61(6):788-803. doi: 10.1002/uog.26224.
21. Ihnatsenka B, Boezaart AP. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *Int J Shoulder Surg*. 2010;4(3):55-62. doi: 10.4103/0973-6042.76960.
22. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CFN. A practical guide to transthoracic ultrasound. *Breathe*. 2012; 9:132-42. doi:10.1183/20734735.024112.
23. Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, Pellikka PA, Rahko PS, Siegel RJ, et al. Cardiac Ultrasound: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 567-81. doi: 10.1183/20734735.024112.
24. Keshari JR, Kumar U, Kumar P, Prasad D, Prakash P, Pushpanjali P. Assessment of Maternal Serum Biochemical Attributes and Fetal Ultrasound Scans in First-Trimester Low-Risk Noninvasive Prenatal-Tested Pregnant Women. *Cureus*. 2022 May 1;14(5):e24653. doi: 10.7759/cureus.
25. Manokhina I, Del Gobbo GF, Konwar Ch, Wilson SL, Robinson WP. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. *Hum Mol Genet*. 2017;26(2):237-45. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx210>.
26. Górczewski W, Górecka J, Massalska-Wolska M, Staśkiewicz M, Borowski D, Huras H, et al. Role of First Trimester Screening Biochemical Markers to Predict Hypertensive Pregnancy Disorders and SGA Neonates-A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2023 1;11(17):2454. doi: 10.3390/healthcare11172454.
27. Monte S. Biochemical markers for prediction of preclampsia: review of the literature. *J Prenat Med*. 2011 Jul-Sep; 5(3): 69-77.

28. Campbell S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3) 213-29.
29. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Rev Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1-7. doi: 10.1159/000271995.
30. Lee JY, Kwon JY, Na S, Choe SAh, Seol HJ, Kim M, et al. Clinical Practice Guidelines for Prenatal Aneuploidy Screening and Diagnostic Testing from Korean Society of Maternal-Fetal Medicine: (2) Invasive Diagnostic Testing for Fetal Chromosomal Abnormalities. *J Korean Med Sci*. 2021;36(4):e26. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e26.
31. Sindos M, Malamas FM, Antsaklis P, Antsaklis A. Chorionic Villus Sampling. *J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;9(3):293-306. doi:10.5005/jp-journals-10009-1416.
32. Jayashankar SSh, Nasaruddin ML, Hassan M, Dasrilsyah RA, ShafieeMN, Ismail NASH, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 2;13(15):2570. doi: 10.3390/diagnostics13152570.
33. Ravitsky V, Roy M-Ch, Haidar H, Henneman L, Marshall J, Newson AJ, et al. The Emergence and Global Spread of Noninvasive Prenatal Testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2021 Aug 31;22:309-38. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015053.
34. Rehmann-Sutter Ch, Timmermans DR, Raz A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): is routinization problematic? *BMC Med Ethics*. 2023;24(1):87. doi: 10.1186/s12910-023-00970-5.
35. Botos L, Szatmári E, Nagy GR. Prenatal and postnatal genetic testing toward personalized care: The non-invasive perinatal testing. *Mol Cell Probes*. 2023 Dec;72:101942. doi: 10.1016/j.mcp.2023.101942.
36. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet*. 2013;14(6):415-26. doi: 10.1038/nrg3493.
37. Lalonde E, Rentas S, Lin F, Dulik MC, Skraban CM, Spinner NB. Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. *Front Pediatr*. 2020;8:373. doi: 10.3389/fped.2020.00373.

38. Liu Y, Mao L, Huang H, Li W, Man J, Zhang W, et al. Clinical diagnosis of genetic disorders at both single-nucleotide and chromosomal levels based on BGISEQ-500 platform. *Hum Genome Var.* 2023;10(1):15. doi: 10.1038/s41439-023-00238-9.
39. Iskrov G, Angelova V, Bochev B, Valchinova V, Gencheva T, Dzhuleva D, et al. Prospects for Expansion of Universal Newborn Screening in Bulgaria: A Survey among Medical Professionals. *Int J Neonatal Screen.* 2023 Oct 11;9(4):57. doi: 10.3390/ijns9040057.
40. 10th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD 2020). *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15 (Suppl 1): 310. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01550-1>.
41. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views. *J Res Med Sci.* 2013 Sep;18(9):801-8.
42. Sunitha T, Prasoon KR, Kumari TM, Srinadh B, Deepika ML, Aruna R, Jyot A. Risk factors for congenital anomalies in high risk pregnant women: A large study from South India. *Egypt J Med Hum Genet.* 2017;18(1):79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.04.001>.
43. Weinhold B. Environmental Factors in Birth Defects: What We Need to Know. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):A440-7. PMID: PMC2897222.
44. Tanteles GA, Suri M. Classification and aetiology of birth defects. *Paediatr Child Health.* 2007;17(6):233-43. doi:10.1016/j.paed.2007.03.005.
45. Mashuda MT, Zuechner A, Chalya PhL, Kidenya BR, Manyama M. Pattern and factors associated with congenital anomalies among young infants admitted at Bugando medical centre. *BMC Res Notes.* 2014;7:195. doi: 10.1186/1756-0500-7-195.
46. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL Congenital anomalies in the offspring of mothers with a bicornuate uterus. *Pediatrics.* 1998;101(4):E10. doi: 10.1542/peds.101.4.e10.

47. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, [Simhan](#) HN, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 May; 131(5):789-98. doi: 10.1097/AOG.0000000000002579.
48. Czeizel AE, Lejtő T. Primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: history, missed opportunity and tasks. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(4):173-88. doi:10.1177/204209-8611411358.
49. Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN, Middleton JC, Kahwati LC. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023;330(5):454-9. doi:10.1001/jama.2023.12876.
50. Cheschier N. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion number 252, March 2001). *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(1):123-33. doi: 10.1016/s0020-7292(03)00390-4.
51. Zittoun J. Congenital errors of folate metabolism. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8(3):603-16. doi: 10.1016/s0950-3536(05)80222-7.
52. House SH, Nichols JA, Rae S. Folates, folic acid and preconception care – a review. *J RSM Open*. 2021;12(5): 2054270420980875. doi: 10.1177/2054270420980875.
53. Pachón H, Kancherla V, Handforth B, Tyler V. Folic acid fortification of wheat flour: A cost-effective public health intervention to prevent birth defects in Europe. *Nutr Bull*. 2013;38(2): 201-9. doi:10.1111/nbu.12023.
54. Berry RJ, Bailey L, Mulinare J, Bower C. Fortification of flour with folic acid Review *Food Nutr Bull*. 2010 Mar;31(1):22-35. doi: 10.1177/15648265100311S103.
55. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Guidelines Free Access ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Aug;48(2):256-68. doi: 10.1002/uog.15945 <https://doi.org/10.1002/uog.15945>Citations: 91.

56. Yu X, Liu F, Gao W, Shi X, R Lu, Pan L. Diagnostic Value and High-Risk Factors of Two-Dimensional Ultrasonography Combined with Four-Dimensional Ultrasonography in Prenatal Ultrasound Screening of Fetal Congenital Malformations. *Comput Math Methods Med.* 2022 Jul 12;2022:7082832. doi: 10.1155/2022/7082832.
57. Okmen F, Ekici H, Hortu I, Imamoglu M, Arican D, Akın H, et al. Comparison of indications and results of prenatal invasive diagnostic tests before and after the implementation of the use of cell-free fetal DNA: a tertiary referral center experience. *J Assist Reprod Genet* 2020 Aug;37(8):2019-24. doi: 10.1007/s10815-020-01825-3.
58. Okmen F, Ekici H, Hortu I, Imamoglu M, Arican D, Akın H, Sagol S. Comparison of indications and results of prenatal invasive diagnostic tests before and after the implementation of the use of cell-free fetal DNA: a tertiary referral center experience *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(8): 2019-24. doi: 10.1007/s10815-020-01825-3.
59. Morgan T, Tan CD, Della-Torre M, Jackson-Bey T, DiGiovanni L, Enakpene Ch. Determinant of Prenatal Diagnostic Testing among Women with Increased Risk of Fetal Aneuploidy and Genetic Disorders. *Am J Perinatol.* 2021 Dec 17. doi: 10.1055/a-1692-0309.
60. Lazarus E. What's new in first trimester ultrasound *Review Radiol Clin North Am.* 2003;41(4):663-79. doi: 10.1016/s0033-8389(03)00039-3.
61. Murugan VA, O'Sullivan Murphy B, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. *Ultrasonography.* 2020 Apr;39(2):178-89. doi: 10.14366/usg.19043.
62. Esteves KM, Tugarinov N, Lechmann G, Abi Habib P, Cagliyan E, KR Goetzinger, et al. The value of detailed first-trimester ultrasound in the era of noninvasive prenatal testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):326-326.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2023.05.031.
63. Simula N, Brown R, Butt K, Morency A-M, MD SD, Grigoriu A, Nevo O. The Complete 11–14 Week Prenatal Sonographic Examination Author links

- open overlay. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 Aug;43(8):1013-21. doi: 10.1016/j.jogc.2021.05.004.
64. Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, Papageorghiou AT, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(1):127-43. doi: 10.1002/uog.26106.
65. Ramezanzadeh M, Khosravi Sh, Salehi R. Nucleic Acid Identifier Markers in Maternal Circulation. *Adv Biomed Res.* 2017;6:89. doi: 10.4103/2277-9175.211800.
66. Lo YM. Discovery of Cell-Free Fetal DNA in Maternal Blood and Development of Noninvasive Prenatal Testing: 2022 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *JAMA.* 2022;328(13):1293-4. doi:10.1001/jama.2022.14982.
67. Reece EA. First trimester prenatal diagnosis: embryoscopy and fetoscopy. *Semin Perinatol.* 1999 Oct;23(5):424-33. doi: 10.1016/s0146-0005(99)80008-1.
68. Sagar RL, Walther-Jallow L, Götherström C, Westgren M, David AL. Maternal and fetal safety outcomes after in utero stem cell injection: A systematic review. *Prenat Diagn.* 2023;43(13):1622-37. doi: 10.1002/pd.6459.
69. Almeida-Porada G, Atala A, Porada ChD. In utero stem cell transplantation and gene therapy: rationale, history, and recent advances toward clinical application. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016 Mar 30;5:16020. doi: 10.1038/mtm.2016.20.
70. Bergh E, Baschat AA, Cortes MS, Hedrick HL, Ryan G, Lim F-Y, et al. Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion for Severe, Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia: The North American Fetal Therapy Network Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion Consortium Experience. *Obstet Gynecol.* 2023 Dec 21. doi: 10.1097/AOG.0000000000005491.

71. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ; 1995:1(2):634.
72. Бойчук ТМ, Олійник ІЮ, Антонюк ОП, Пикалюк ВС. Природжені вади розвитку людини. Загальні положення тератології. Чернівці: Медуніверситет; 2015:361.
73. Dis A. Survival of children born with congenital anomalies. *Child*. 2003;88:391-4. doi: 10.1136/adc.88.5.391.
74. Cohen MM. *The Child With Multiple Birth Defects* Second edition. New York: Oxford University Press; 1997. 267 p.
75. Mueller RF, Young ID. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 11 th ed. Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Ltd. Edinburgh; 2001. 384 p.
76. Rosano A, Botto L.D, Botting B, et al. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Comm Health*. 2000;54(12): 660-6. doi: 10.1136/jech.54.9.660.
77. Hassan S, Aubead NM. Pattern of Congenital Malformations at Birth and Their Associated Maternal Characteristics *JOGCR*. 2023;8(3):255-67. doi:10.1186/s12884-018-2141-2.
78. Галаган ВО, Тимченко О, Щербак Ю Вроджені вади серця у новонароджених: частота, структура, чинники ризику їх виникнення (за даними генетичного моніторингу в м. Києві). *Совр. педиатрия*. 2007; 2:177-8.
79. Serdyuk AM, Polka NS, Makhnyuk VM, Antomonov MY, Pavlenko NP, Chernichenko IO, et al. Sanitary, educational and urban legislation of Ukraine on ensuring the conditions of students' living in schools: world realities and experience. *Hygiene of Populated Places*. 2020; 70: 7-22. <https://doi.org/10.32402/hygiene2020.70.007>.
80. Statistics Canada . *Infant mortality rates, by province and territory*. Ottawa: Statistics Canada; 2008. [Google Scholar].
81. Per HA, Papadogiannakis AN, Ericson K. *Sjukhuset A Comparison of ultrasound and autopsy findings in pregnancies terminated due to fetal*

- anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(10):1208-16. doi:10.1080/00016340600880886.
82. Coco R. Genetic counseling prior to Assisted Reproductive Technology procedures in the era of cytogenomic. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(4):375-80. doi: 10.5935/1518-0557.20180050.
83. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»". Доступно: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.
84. Imataka G, Nakagawa E, Kuwashima S, Watanabe H, Yamanouchi H, Arisaka O. Callosal agenesis followed postnatally after prenatal diagnosis. *Congenit Anom.* 2006;46:160-2. doi: 10.1111/j.1741-4520.2006.00120.x.
85. Cortazar ZA, Martinez CM, Feliubadalo CD, Cueto B, Serra L. Magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *Insights Imaging.* 2013 Apr 4(2):225-37. doi: 10.1007/s13244-013-0223-2.
86. Trigo L, Eixarch E, Bottura I, Dalaqua M, Barbosa AA, De Catte L, et al. Prevalence of supratentorial anomalies assessed by magnetic resonance imaging in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6): 804-12. doi: 10.1002/uog.23761.
87. De Oliveira Carniello M, Oliveira Brito LG, Sarian LO, Bennini JR. Diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(4):428-36. doi: 10.1002/uog.24861.
88. Gunasekaran A, Newhart H, Kumar M, Kazemi N. Utility of MRI neurography in neurofibromatosis type I: Case example and review of MRI neurography literature. *Surg Neurol Int.* 2019;10:12. doi: 10.4103/sni.sni_346_18.
89. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):245-56. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.004.

90. Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(7):656-68. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30205-X.
91. Baena PN, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Caballin SC, Guitart M. Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe. *Am J Med Genet A.* 2003;118(4):319-27. doi:10.1002/ajmg.a.10104.
92. Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(3):183-7. doi: 10.1016/j.siny.2013.11.013.
93. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Comparative Study Obstet Gynecol.* 1993 Jan;81(1):72-7.
94. Chen Y, Writing WN, Shi Y, Chen Y, Zhang W, Li L, et al. Maternal prenatal screening programs that predict trisomy 21, trisomy 18, and neural tube defects in offspring. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281201. doi: 10.1371/journal.pone.0281201.
95. Durković J, Ubavić M, Durković M, Kis T. Prenatal Screening Markers for Down Syndrome: Sensitivity, Specificity, Positive and Negative Expected Value Method. *J Med Biochem.* 2018;37(1):62-6. doi: 10.1515/jomb-2017-0022.
96. Cariati F, D'Argenio V, Tomaiuolo R. Innovative technologies for diagnosis and screening of genetic diseases in antenatal age. 2020; 5. <http://dx.doi.org/10.21037/jlpm.20>.
97. Alfirevic Z, Navaratnam K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9):CD003252. doi: 10.1002/14651858.CD003252.pub2.

98. Bunnell ME, Adams S, Pelletier A, Sage YH. Risk factors for delayed termination of pregnancy following increased nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2023;43(13):1593-600. doi: 10.1002/pd.6467.
99. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-6. doi: 10.1002/uog.1860.
100. Socolov D, Socolov R, Gorduza VE, Butureanu T, Stanculescu R, Carauleanu A, Pavaleanu I. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: An observational study. *Medicine.* 2017;96(29):e7521. doi:10.1097/MD.00000000000007521.
101. Xue Shuya, Yan Huanchen, Chen Jingsi, Li Nan, Wang Jiayan, Yu Liu, et al. Genetic Examination for Fetuses with Increased Fetal Nuchal Translucency by Genomic. *Cytogenet Genome Res.* 2020;160(2):57-62. doi: 10.1159/000506095.
102. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock ChH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Multicenter Study Obstet Gynecol.* 2005;106(2):288-94. doi: 10.1097/01.AOG.0000173318.54978.1f.
103. G Noia G, Pellegrino M, Masini L, Visconti D, Manzoni C, Chiaradia G, et al. Fetal cystic hygroma: the importance of natural history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct; 170 (2): 407-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.043>.
104. Lo JO, Shaffer BL, Feist CD, Caughey AB. Chromosomal microarray analysis and prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(10):613-21. doi: 10.1097/OGX.000000000000119.2014t;69(10):613-21.
105. Zhao Xin-Rong, Gao Li, Wu Yi, Wang Yan-Lin. Application of chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(10):1749-54. doi: 10.1080/14767058.2019.1569622.

106. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger M-C, Bouffet N, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):239-43. doi: 10.1002/uog.51.
107. Chen Y-N, Chen C-P, Lin C-J, Chen S-W. Prenatal Ultrasound Evaluation and Outcome of Pregnancy with Fetal Cystic Hygromas and Lymphangiomas. *J Med Ultrasound.* 2017;25(1):12-5. doi: 10.1016/j.jmu.2017.02.001.
108. Roozbeh N, Azizi M, Darvish L. Pregnancy Outcome of Abnormal Nuchal Translucency: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):12-6. doi: 10.7860/JCDR/2017/23755.9384.
109. Srebniak MI, de Wit MC, Diderich KE, Govaerts, JoostenLC, Knapen MF, et al. Enlarged NT (≥ 3.5 mm) in the first trimester – not all chromosome aberrations can be detected by NIPT. *Mol Cytogenet.* 2016;9(1):69. doi: 10.1186/s13039-016-0279-z.
110. Renna MD, Conversano PP, Perrone E, Casciaro E, Di Renzo G C, Di Paola M, et al. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. *World J Radiol.* 2013;5(10):356-71. doi: 10.4329/wjr.v5.i10.356.
111. Viora E, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Masturzo B, Martiny G, Campogrande M. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2005;25(6):511-5. doi: 10.1002/pd.848.
112. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):45-67. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.090.
113. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: A 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5): 528-34. doi: 10.1002/uog.10051.

114. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, Polak M, Knapen MF, KE Diderich, et al. Nuchal translucency of 3.0-3.4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jun;99(6):765-74. doi: 10.1111/aogs.13877.
115. Wiechec M, Nocun A, Matyszkiewicz A, Wiercinska E, Latała E. First trimester severe ductus venosus flow abnormalities in isolation or combination with other markers of aneuploidy and fetal anomalies. *J Perinat Med.* 2016;44(2):201-9. doi: 10.1515/jpm-2014-0323.
116. Turan S, Turan OM. Harmony Behind the Trumped-Shaped Vessel: the Essential Role of the Ductus Venosus in Fetal Medicine. *Balkan Med J.* 2018;35(2):124-30. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1389.
117. Braga M, Moleiro ML, Guedes-Martinsa L. Clinical Significance of Ductus Venosus Waveform as Generated by Pressure-volume Changes in the Fetal Heart. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(3):167-76. doi: 10.2174/1573403X15666190115142303.
118. Iles RK, Wathen NC, Sharma KB, Campbell J, Grudzinskas JG, Chard T. Pregnancy-associated plasma protein A levels in maternal serum, extraembryonic coelomic and amniotic fluids in the first trimester. *Placenta.* 1994;15(7):693-9.
119. Leguy MC, Brun S, Pidoux G, Salhi H, Choiset A, Menet MC, et al. Pattern of secretion of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during pregnancies complicated by fetal aneuploidy, in vivo and in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:129. doi: 10.1186/1477-7827-12-129.
120. Leguy MC, Brun S, Pidoux G, Salhi H, Choiset A, Menet MC. Pattern of secretion of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during pregnancies complicated by fetal aneuploidy, in vivo and in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 129. doi: 10.1186/1477-7827-12-129.
121. Marie Clémence Leguy, Stephanie Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A. First-trimester screening for trisomy 21 in

- Denmark: implications for detection and birth rates of trisomy 18 and trisomy 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):140-4. doi: 10.1002/uog.8929.
122. Valbuena H, Ramis J, Sagalá J, Sánchez MÁ, Aulesa C. First-trimester screening biochemical markers (free beta-subunit human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated plasma protein-A) and risk of early fetal loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(1):69-76. doi: 10.1111/jog.12490.
123. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):3-12. doi: 10.1007/s12291-012-0269-9.
124. Schielen PC, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers LH, Jonker M, Loeber JG. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):711-8. doi: 10.1002/pd.1486.
125. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102-13. doi: 10.1002/uog.12342.
126. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening – A historical overview. *Semin Perinatol.* 2016;40(1):12-22. doi: 10.1053/j.semperi.2015.11.003.
127. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Excitatory/Inhibitory Synaptic Ratios in Polymicrogyria and Down Syndrome Help Explain Epileptogenesis in Malformations. *Pediatr Neurol.* 2021;116:41-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.001.
128. L. J. Salomon, Z. Alfirevic, V. Berghella, C. M. Bilardo, G. E. Chalouhi, F. Da Silva Costa, E. Hernandez-Andrade, G. Malinger, H. Munoz, D. Paladini, F. Prefumo, A. Sotiriadis, A. Toi, W. Lee ISUOG Guideline Free Access ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan Correction(s) for this article First published: 20 May 2022 <https://doi.org/10.1002/uog.24888> 130

129. European Society of Radiology (ESR). Position statement and best practice recommendations on the imaging use of ultrasound from the European Society of Radiology ultrasound subcommittee. *Insights Imaging*. 2020 Nov 9;11(1):115. doi: 10.1186/s13244-020-00919-x.
130. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, KH. Nicolaides. Contribution of Ductus Venosus Doppler in First-Trimester Screening for Major Cardiac Defects *Fetal Diagn Ther*. 2011;29 (2): 127-34. <https://doi.org/10.1159/000322138>.
131. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Seminars in Perinatology*. 2016;40(1): 67-78. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.11.009133>.
132. Wertaschnigg D, Ramkrishna J, Ganesan S, Tse Ch, Scheier M, Volpe N, et al. Cranial sonographic markers of fetal open spina bifida at 11 to 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2020;40(3):365-72. doi: 10.1002/pd.5614.
133. Ramkrishna J, Júnior EA, Peixoto AB, Da Costa S, Meagher S. Maxillo-occipital line: a sonographic marker for screening of open spina bifida in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(24):4073-9. doi: 10.1080/14767058.2018.1481384.
134. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(5):637-44. doi: 10.1002/uog.21956.
135. Leusveld EM, Kauling RM, Geenen LW, Roos-Hesselink JW. Heart failure in congenital heart disease: management options and clinical. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18(8):503-16. doi: 10.1080/14779072.2020.1797488.
136. Kristensen R, Omann C, Gaynor JW, Rode L, Ekelund ChK, Hjortdal VE. Increased nuchal translucency in children with congenital heart defects and normal karyotype – is there a correlation with mortality? *Front Pediatr*. 2023; 11:1104179. doi: 10.3389/fped.2023.1104179.

137. Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22:470-8. doi: 10.1002/uog.905.
138. Jouannic J-M, Thieulin A-C, Bonnet D, Houyel L, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects. *Prenatal Diagnosis* 2011;31(13): 1264-9. doi: 10.1002/pd.2883.
139. Timmerman E, Clur SA, Pajkrt E, Bilardo CM. First trimester measurement of the ductus venosus PIV and the prediction of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):668-75. doi: 10.1002/uog.7742.
140. Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart.* 2006;92(10):1501-5. doi: 10.1136/hrt.2005.083295.
141. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Sauve R, Rusen ID, et al. 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. *JAMA.* 2002; 12(287):1561-7. doi: 10.1001/jama.287.12.1561.
142. Hernández-Gómez M, Ramirez-Arroyo E, Meléndez-Hernández R, Garduño-Zaraza LM, Mayén-Molina. Non invasive prenatal test (NIPT) in maternal blood by parallel massive sequencing. Initial experience in Mexican women and literature review. *Ginecol Obstet Mex.* 2015 May;83(5):277-88.
143. Hanson B, Scotchman E, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD): how analysis of cell-free DNA in maternal plasma has changed prenatal diagnosis for monogenic disorders. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(22):1615-29. doi: 10.1042/CS20210380.
144. Abedalthagafi M, Bawazeer Sh, Fawaz RI, Heritage AM, Alajaji NM, Faqeih E. Non-invasive prenatal testing: a revolutionary journey in prenatal

- testing. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1265090. doi: 10.3389/fmed.2023.1265090.
145. Sadvakassova L, Kurmangali Zh, Belousov V, Rakisheva Z, Terzic M. The effectiveness of non-invasive prenatal test technology and the prenatal screening algorithm based on various methods for determining foetal aneuploidy. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2023;24(3):152-8. doi: 10.4274/jtgga.galenos.072.
146. Xie X, Wang M, Suk-Ying Goh E, Ungar WJ, Little J, Carroll JC, et al. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2019;19(4): 1-166.
147. Soukkhaphone B, Lindsay C, Langlois S, Little J, Rousseau F, Reinharz D. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(5):e1654. doi: 10.1002/mgg3.
148. Goldwaser T, Klugman S. Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. *Fertil Steril*. 2018;109(2):195-200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.019.
149. Zhu H, Jin X, Xu Y, Zhang W, Liu Xn, Jin J, et al. Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):86. doi: 10.1186/s12884-021-03570-6.
150. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e010002.
151. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's experiences and preferences for service delivery of non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a public health setting. a mixed methods study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153147.153. doi: 10.3389/fped.2022.812781.

152. Yi H, Hallowell N, Griffiths S, Leung YT. Motivations for undertaking DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: a qualitative study with early adopter patients in Hong Kong. *PLoS One*. 2013;8(11): e81794. doi: 10.1371/journal.pone.0081794.
153. Chen A, Tenhunen H, Torkki P, Heinonen S, Lillrank P, Stefanovic V. Considering medical risk information and communicating values: a mixed-method study of women's choice in prenatal testing. *PLoS One*. 2017;12(3): e0173669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173669>.
154. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics*. 2013;16(5):223-32. doi: 10.1159/000353523.
155. Floyd E, Allyse MA, Michie M. Spanish- and English-speaking pregnant women's views on cfDNA and other prenatal screening: practical and ethical reflections. *J Genet Couns*. 2016;25(5):965-77. doi: 10.1007/s10897-015-9928-3.
156. Lewis C, Hill M, Chitty LS. A qualitative study looking at informed choice in the context of non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2016;36(9):875-81. doi: 10.1002/pd.4879.
157. Haidar H, Vanstone M, Laberge A-M, Bibeau G, Ghulmiyyah L, Ravitsky V. Cross-cultural perspectives on decision-making regarding non-invasive prenatal testing: a comparative study of Lebanon and Quebec. *Am J Bioethics*. 2018;9(2):99-111. doi:10.1080/23294515.2018.1469551.
158. Lewis C, Hill M, Skirton H, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis for fetal sex determination: benefits and disadvantages from the service users' perspective. *Eur J Hum Genet*. 2012 Nov;20(11):1127-33. doi: 10.1038/ejhg.2012.50.
159. Wright D, Wright A, Nicolaidis KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):48-54. doi: 10.1002/uog.14694.

160. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):714-20. doi: 10.1002/uog.17283.
161. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chen M, Lau TK. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):286-91. doi: 10.1002/uog.7549.
162. Wang Ch, Tang J, Tong K, Huang D, Tu H, Zhu. Chromosomal microarray analysis versus noninvasive prenatal testing in fetuses with increased nuchal translucency. *J Hum Genet.* 2022; 67(9): 533-9. doi: 10.1038/s10038-022-01041-0.
163. Gorduza EV, Socolov DG, Socolov RV. Prenatal Biochemical and Ultrasound Markers in Chromosomal Anomalies Congenital. In: *Congenital Anomalies - From the Embryo to the Neonate.* 2018. 544 p. doi: 10.5772/intechopen.73604.
164. Гордієнко ІЮ, Нідельчук ОВ, Гребініченко ГО, Тарапурова ОМ. Вплив вроджених вад розвитку легень, грудної клітки та вродженої діафрагмальної кили в плода на перинатальні показники. Фактори ризику (огляд літератури). *Акушерство. Гінекологія. Генетика.* 2019; 5(1):63-8.
165. Бадюк ВМ, Білько НМ, Раковська НІ. Сучасний стан, проблеми та перспективи пренатального скринінгу вагітних. *Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології.* 2009; 7:5.
166. Sharhorodska YeB, Shkolnik OS, Makukh HV, Korinec YaM, Prokopcuk NM. Retrospective analysis of the spectrum of congenital heart defects in newborns and the timing of their diagnosis. *Журн. клін. та експер. мед. досліджень.* 2018;6. doi:10.21272/jsemr.2018.6(3):315-22.
167. Г.О. Гребініченко, І.Ю. Гордієнко, І.С. Лук'янова, О.М. Дзюба, Г.Ф. Медведенко (2021). Стан провізорних органів у плодів при вітальних та

- летальних аномаліях (огляд літератури). Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 4(88): 44-51; doi 10.15574/PP.2021.88.44.
168. Сілкіна ЮВ, Веропотвелян МП, Данкович НО, Сілкіна ЮВ, Данкович НО. Медична ембріологія з основами тератології: навч. посіб. Вінниця: Нова Книга; 2019. 208 с.
169. Арбузова С. Б. Концепція ранньої пренатальної діагностики згідно з міжнародними стандартами якості / С. Б. Арбузова, М. І. Ніколенко, І. В. Глазкова // Здоровье женщины. – 2009. – №7 (43). – С. 237–240.
170. AC, Toy EC, Lee W, Manning FA, Romero R. Sonography in Obstetrics & Gynecology: Principles and Practice. McGraw Hill Professional; 2010. 1356 p.<https://obgyn.mhmedical.com/content.aspx?bookid>
171. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-23. doi: 10.1002/uog.20272.
172. A Baschat AA, Gembruch U, Knöpfle G, Hansmann M. Hansmann Ultrasound in Obstetrics & Gynecology First-trimester fetal heart block: a marker for cardiac anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Nov;14(5):311-4. /doi.org/10.1002/uog.23572.
173. Bakker1 MK, Loane M. Garne E, Ballardini E, Carbonell CC. García L, et al. Accuracy of congenital anomaly coding in live birth children recorded in European health care databases, a EUROlinkCAT study. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(3):325-34. doi: 10.1007/s10654-023-00971-z.
174. Giovannopoulou E, Tsakiridis I, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Papoulidis I, Athanasiadis A, et al. Invasive Prenatal Diagnostic Testing for Aneuploidies in Singleton Pregnancies: A Comparative Review of Major Guidelines. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(10):1472. doi: 10.3390/medicina58101472.
175. Brambati B, Tului L, Alberti E. Prenatal diagnosis by chorionic villus sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Mar;65(1):11-6. doi.org/10.1016/0028-2243(95)02295-4

176. Арбузова СБ, Николенко МИ, Казначеева ЕБ, Хлевная ЛА, Дружинина ОН. Способ получения хромосомных препаратов из культуры амниотической жидкости. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію № 3417; 1996.
177. Bhat TAh, Wani AAh. Fluorescence in situ hybridization (FISH). *Chromosome Structure and Aberrations*. 2017;10:343-67. doi: 10.1007/978-81-322-3673-3_168.
178. Арбузова СБ, Глазкова ІВ, Ніколенко МІ. Принципи пренатального медико-генетического консультування. Ультразвукова перинатальна діагностика. 2010;29:60-4.
179. Дольницький ОВ, Галаган ВО, Ромадіна ОВ. Природжені вади розвитку. Основи діагностики та захисту: моногр. Київ; 2009. 1040 с.
180. Сеньо ПС. Теорія імовірностей та математична статистика. 2-е вид., перероб. і доп. Київ: Знання; 2007. 446 с.
181. Hadlock DP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RI, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 1984;150(2):535-40. doi: 10.1148/radiology.150.2.6691115.
182. Dubiel M, Krajewski M, Pietryga M, Tretyn A, Breborowicz G, Lindquist P, et al. Fetal biometry between 20-42 weeks of gestation for Polish population. *Ginekol Pol*. 2008;79:746-53
183. Медведев МВ, Алтынник НА. Длина костей носа плода и хромосомные аномалии. *Пренатальная эхография*. М.В. Медведев, ред. М.: Реальное время; 2005. С. 185-90.
184. Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstst Gynecol*. 2003 Feb;21(2):152-5. doi: 10.1002/uog.41.

185. Куркевич АК, Павлова АО, Острась ОВ, та ін. Пренатальна ультразвукова діагностика складних вроджених вад серця та її вплив на перинатальну тактику ведення. *Совр. педиатрия*. 2013;7:148-54.
186. Лазоришинець ВВ. Тактико-стратегічні питання української кардіохірургії та інтервенційної кардіології як ефективних інструментів забезпечення сучасного рівня допомоги населенню з серцево-судинними захворюваннями. *Вісн. серцево-судинної хірургії*. 2016;3(26):9-10.
187. Li YF, Zhou KY, Fang J, Wang Ch, Hua Yi-M, Mu De-Zh. Efficacy of prenatal diagnosis of major congenital heart disease on perinatal management and perioperative mortality: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2016 Aug;12(3):298-307. doi: 10.1007/s12519-016-0016-z.
188. Heather Y, James A, Rachel T. Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines. *Congenit Heart Dis*. 2018 Sep;13(5):748-56. doi: 10.1111/chd.12648.
189. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000, 14:855-65. doi: 10.1053/beog.2000.0124.
190. Веропотвелян МП. Рідкісні трисомії: частота, спектр, летальність на ембріональному та фетальному етапах внутрішньоутробного розвитку. *ScienceRise: Medical Science*. 2017;2(10):45-50. doi: 10.15587/2519-4798.2017.94385.
191. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet*. 2014;133:417-24. doi: 10.1007/s00439-014-1420-x.
192. Grande M, Stergiotou I, Pauta M, Marquès B, Badenas C, Soler A, et al. Parental Origin of the Retained X Chromosome in Monosomy X Miscarriages and Ongoing Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2019; 45(2):118-24. <https://doi.org/10.1159/000480499>.

193. Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, Manten GTR, Siljee J, Schuring-Blom GH, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal prenatal testing? 2015;35(7):663-8. doi: 10.1002/pd.4589.
194. Alanen J, Leskinen M, Sairanen M, Korpimäki T, Kouru H, Gissler M, et al. Fetal nuchal translucency in severe congenital heart defects: experiences in Northern Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(9):1454-60. doi: 10.1080/14767058.2017.1408067/.
195. Repetto GM, Guzmán ML, Puga A, Calderón JF, Astete CP, Aracena M, et al. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet.* 2009 Nov; 76(5): 465-70. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01234.x..
196. Masihi S, Barati M, Mohamadjafari R, Hashemi M. Assessemnt of nasal bone in first trimester screening for chromosomal abnormalities in Khuzestan. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(5):321-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031576>.
197. Lithner1 ChU, Kublickas M, Ek S. Pregnancy outcome for fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotype. *J Med Screen.* 2016;23(1):1-6. doi: 10.1177/0969141315595826.
198. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Ville BY. The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):559-65. doi: 10.1002/uog.1901.
199. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(1):34-48. doi: 10.1046/j.1469-0705.1994.04010034.x.
200. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):478-486. doi: 10.1002/uog.17347. 5.

201. Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim J N, Papageorghiou AT, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61:127–143. doi: 10.1002/uog.26106.
202. Khalil A, Sotiriadis A, D'Antonio F, Da Silva Costa F, Odibo A, Prefumo F, Papageorghiou AT, Salomon LJ. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. First published: 02 January 2024. <https://doi.org/10.1002/uog.27538>.
203. E. L. van Nisselrooij, A. K. K. Teunissen, S. A. Clur, L. Rozendaal, E. Pajkrt, I. H. Linskens, L. Rammeloo, J. M. M. van Lith, N. A. Blom, and M. C. Haak. Ultrasound Why are congenital heart defects being missed? *Obstet Gynecol.* 2020 Jun; 55(6): 747–757. doi: 10.1002/uog.20358
204. J. N. Karim, E. Bradburn, N. Roberts, A. T. Papageorghiou. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022.- Vol. 59, i.1. P. 11-25. <https://doi.org/10.1002/uog.23740>.
205. Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol.* 2016;87(10):722-6. DOI: 10.5603/GP.2016.0075.
206. Воробйова П, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношування Вагітності : Сучасні Погляди на Проблему. *Здоров'я Жінки.* 2017;3(119):113–7.
- 207 Yatsenko S.A., Quesada-Candela C., Saller D.N. et al. (2021). Cytogenetic signatures of recurrent pregnancy losses. *Prenatal Diagnosis*, 41, 70–78. <https://doi.org/10.1002/pd.5838>.
208. Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, et al. Overview of chromosome abnormalities in First trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenetic and Genome Research.* 2017;152:81-9. Available from: <https://doi.org/10.1159/000477707210>.

209. Tavokina LV, Baronova EV, Sopko NI. Naibolieje chastyje chromosomnyie anomalii v kariotipie patsyentov s reproduktivnymi problemami. Cytol Genet. 2007:48-55. [in Russian].
210. Феськов О.М., Жилкова Є.С., Руденко В.А. та ін. (2019). Особливості стану хромосомного апарату подружжя при порушенні репродуктивної функції. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія», 33, 41–47.
211. Karadzov N, Orlic NK , Egic A, et al (2019). Screening performance of congenital heart defects in first trimester using simple cardiac scan, nuchal translucency, abnormal ductus venosus blood flow and tricuspid regurgitation. Congenit Heart Dis 14(6):1094-1101. doi: 10.1111/chd.12852.

| | | |
|----|--|--|
| 17 | Фолієва кислота | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| 18 | Хронічні захворювання у вагітної жінки: | |
| | - цукровий діабет | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| | - гіпертонія | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| | - СЧВ (системний червоний вовчак) | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| | -антифосфоліпідний синдром | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| | - тромбофілія | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| | - захворювання щитоподібної залози | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| 19 | Інфекційні захворювання: | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| | - гепатити (А, В, С), сифіліста інші: | |
| 20 | Паління | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> припинено |
| | Діти чи плоди з хромосомними аномаліями в анамнезі | <input type="checkbox"/> трисомія 21 <input type="checkbox"/> трисомія 18 <input type="checkbox"/> трисомія 13 <input type="checkbox"/> інше: |
| 21 | Випадки вроджених або спадкових захворювань у дітей (якщо так, конкретизуйте) | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| 22 | Випадки вроджених або спадкових захворювань у Ваших родичів або родичів чоловіка (якщо так, конкретизуйте) | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| 23 | Який лікар скерував | |
| | | |
| | | |

*Додаток Б***Акти впровадження:**

1. Акт впровадження: Алгоритм прогнозування перинатальної патології для жінок з ризиком вродженої та/або спадкової патології. Впроваджено: МГЦ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів (лютий-листопад 2021 р.).

2. Акт впровадження: Алгоритм прогнозування перинатальної патології для жінок з ризиком вродженої та/або спадкової патології. Впроваджено: КНП Дрогобицька міська поліклініка ДМР (17.11.2021 р.).

3. Акт впровадження: Алгоритм прогнозування перинатальної патології для жінок з ризиком вродженої та/або спадкової патології. Впроваджено: КНП 4-а міська поліклініка м. Львова (17.11.2021 р.).

4. Акт впровадження: Алгоритм профілактики перинатальної патології у жінок з вродженими вадами серця плоду. Впроваджено: КНП Дрогобицька міська поліклініка ДМР (05.12.2023 р.).

5. Акт впровадження: Алгоритм профілактики перинатальної патології у жінок з вродженими вадами серця плоду. Впроваджено: ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів (01.12.2023 р.).

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»

(територіальна установа, в якій впроваджено пропозицію)

О.З. Гнатейко

М.П. « 2 » грудня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДЛЯ ЖІНОК З РИЗИКОМ ВРОДЖЕНОЇ ТА/АБО СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ найменування пропозиції для впровадження
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Корінець Я.М.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Корінець Я.М., Прокопчук Н.М., Школьник О.С. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними методами. Південноукраїнський медичний науковий журнал 2020, № 26, С. 27-31.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено МГЦ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: лютий 2021 р. - листопад 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадила |
| Покращення перинатальних показників | 80% | 75% |

8. Зауваження, пропозиції: Вважасмо за доцільне використання Алгоритму прогнозування перинатальної патології для жінок з ризиком вродженої та/або спадкової патології

Відповідальний за впровадження:

Гельнер Н.В.

Зав. МГЦ ДУ «ІСП НАМН України»

Автор:

к.мед.н., м.н.с. ДУ «ІСП НАМН України»

Я.М.Корінець

« 2 » грудня 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Головний лікар КНП «Дрогобицька
міська поліклініка» ДМР

(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)

Гончаренко Ю.В.

М.П. «14» листопада 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДЛЯ ЖІНОК З РИЗИКОМ ВРОДЖЕНОЇ ТА/АБО СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ найменування пропозиції для впровадження
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Корінець Я.М.
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Корінець Я.М., Прокопчук Н.М., Шкільник О.С. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними методами. Південноукраїнський медичний науковий журнал 2020, № 26, С. 27-31.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, висідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. **Впроваджено КНП Дрогобицька міська поліклініка ДМР**
назва лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** лютий 2021р. - листопад 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40
7. **Ефективність впровадження:** у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадили |
| Покращення перинатальних показників | 80% | 75% |

8. **Зауваження, пропозиції:** Вважаємо за доцільне використання Алгоритму прогнозування перинатальної патології для жінок з ризиком вродженої та/або спадкової патології

Відповідальний за впровадження:

Автор:

Кіндій О.Л.

к.мед.н., м.н.с. ДУ «ІСП НАМН України»

Лікар акушер-гінеколог, к.мед.н.

Я.М.Корінець

«14» листопада 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. Директора

ДУ "Інститут спадкової патології

НАМН України", м. Львів,

(періодик усвідомлює, якій запроваджена пропозиція)

проф. Г.Р.Акопян

М.П. _____ 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: АЛГОРИТМ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПЛОДУ *найменування пропозиції для впровадження*

2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, *Б.*, Шаргородська Є.Б, Макух Г.В., Школьник О.С., Прокопчук Н.М., Шиманська І.Є., Чайковська Г.С.

3. Джерело інформації: Шаргородська Є.Б., Макух Г.В., Школьник О.С., Прокопчук Н.М., Шиманська І.Є., Чайковська Г.С. «АЛГОРИТМ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПЛОДУ» Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Львів, 2023.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.

4. Впроваджено ДУ "Інститут спадкової патології НАМНУ". Медико-генетичний центр. *назва лікувально-профілактичного травень квітень 2023р. - жовтень 2023 р.*

5. Загальна кількість спостережень: 15

6. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадила |
| Покращення перинатальних показників | 80% | 78% |

7. Зауваження, пропозиції: Вважасмо за доцільне використання Алгоритму прогнозування перинатальної патології для жінок з вродженими вадами серця плоду.

Відповідальний за впровадження:

Гельнер Н.В.

« 1 » _____ 2023 р.

Автори:

к.мед.н., в.н.с. ДУ «ІСП НАМН України»

Шаргородська Є.Б

к.мед.н., с.н.с. Макух Г.В

к.мед.н., с.н.с. Школьник О.С

лікар-генетик Прокопчук Н.М

к.б.н. Шиманська І.Є.

к.мед.н., с.н.с. Чайковська Г.С.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Годовний лікар
 КНП «ДМР» ДМР м. Дрогобич
 (керівник установи, в якій впроваджена
 пропозиція)
 Гончаренко Ю.В.
 М.П. _____ 12 _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: АЛГОРИТМ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПЛОДУ найменування пропозиції для впровадження

2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а.

3. Джерело інформації: Шаргородська Є.Б., Макух Г.В., Школьник О.С., Прокотчук Н.М., Шиманська І.Є., Чайковська Г.С. «АЛГОРИТМ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПЛОДУ» Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Львів, 2023.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.

4. Впроваджено КНП «Дрогобицька міська поліклініка» ДМР . м. Дрогобич назва лікувально-профілактичного травень кітень 2023р. - жовтень 2023 р.

5. Загальна кількість спостережень: 15

6. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадила |
| Покращення перинатальних показників | 80% | 78% |

7. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання Алгоритму прогнозування перинатальної патології для жінок з вродженими вадами серця плоду.

Відповідальний за впровадження:
 Кіндій О.Л.

« 5 » 12 _____ 2023 р.

Автор:

к.мед.н., с.н.с. ДУ «ІСП НАМН України»
 Шаргородська Є.Б.
 к.мед.н., с.н.с. Макух Г.В.
 к.мед.н., с.н.с. Школьник О.С.
 лікар-генетик Прокотчук Н.М.
 к.б.н. Шиманська І.Є.
 к.мед.н., с.н.с. Чайковська Г.С.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар комунального некомерційного підприємства «4-а міська поліклініка м. Львова»
 (державна установа) *на підписання пропозиції*

М.П. _____ О.Б. Місюра
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДЛЯ ЖІНОК З РИЗИКОМ ВРОДЖЕНОЇ ТА/АБО СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ *найменування пропозиції для впровадження*
2. Установа, її адреса, виконавці: Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а, Корінець Я.М.
3. Джерело інформації: *установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів* Корінець Я.М., Прокопчук Н.М., Школьник О.С. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними методами. Південноукраїнський медичний науковий журнал, 2020. № 26. С. 27-31. *назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.*
4. Впроваджено Комунальне некомерційне підприємство «4-а міська поліклініка м. Львова» *назва лікувально-профілактичного закладу*
5. Термін впровадження: лютий 2021р. - листопад 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадила |
| Покращення перинатальних показників | 80% | 75% |

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне використання Алгоритму прогнозування перинатальної патології для жінок з ризиком вродженої та/або спадкової патології

Відповідальний за впровадження:

Белова Г.А.
 Заст.гол.лікаря з материнства і дитинства

Автор:

к.мед.н., м.в.с. ДУ «ІСП НАМН України»

Я.М.Корінець

«18» 11 2021 р.

*Додаток В***СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Sharhorodska YeB, Shkolnik OS, Makukh NV, Korinec YaM, Prokopchuk NM. Retrospective analysis of the spectrum of congenital heart defects in newborns and the timing of their diagnosis. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018; (6):315-22. doi:10.21272/jcemr. *(Особистий внесок: ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, узагальнення результатів)*.
2. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностовано неінвазивними та інвазивними методами за 2019-2021 рр. Медичний форум. 2021;(24):38-42. *(Особистий внесок: ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків)*.
3. Вовк ЮМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Рання пренатальна діагностика розвитку плодів. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;(22):4-11. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку)*.
4. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Частота та структура вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазивними та інвазивними методами серед населення Львівської області. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2021;29:47-53. URL: http://178.20.159.39/zhurnaly/29_2021.pdf. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові*

дослідження пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

5. Прокопчук Н, Ніколенко М, Корінець Я, Іванів Ю. Оцінка результатів пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плоду у жінок в різні терміни гестації. Перспективи та інновації науки»(Рубрика «Медицина»). 2023; 10(28): 796-808. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10\(28\)-796-808](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10(28)-796-808).

(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

6. Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Пренатальна діагностика хромосомної патології. Медичний форум. 2016;(8):9-12. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

7. Kitsera N, Helner N, Prokopchuk N, Osadchuk Z, Teneta M, Bezkorovaina G, Mikula M. Reproductive Anamnesis of Women`s Cohort with Turner Syndrome from Lviv Region(West Ukraine). J Genet DNA Res. 2018; 2 (2): 1000110. *(Особистий внесок: аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

8. Лозинська МР, Прокопчук НМ, Мікула МІ, Корінець ЯМ, Олексюк ОБ. Вплив чинників різної етіології у виникнення завмирання вагітності. Acta Medica Leopoliensia. 2018;24(4):1823. [doi:https://doi.org/10.25040/aml2018.04.018](https://doi.org/10.25040/aml2018.04.018). *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео,*

статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).

9. Sharhorodska Ye, Prokopchuk N, Helner N, Makukh H. Medical-genetic consultation of women with congenital heart diseases of fetus. EUREKA: Health Sci. 2019; (1): 39-47. doi: 10.21303/2504-5679.2019.00845. *(Особистий внесок: аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

10. Прокопчук НМ, Гельнер НВ, Пикалюк ВС, Антонюк ОП. Цитогенетичне дослідження хромосомної патології плодів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):72-9. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.315. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

11. Прокопчук НМ, Антонюк ОП, Іванів ЮА, Ніколенко МІ. Маркери хромосомної патології у плодів 11-13 тижнів+6. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):53- 9. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

12. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз ефективності пренатальної діагностики у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;(2):127-31. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2014.2.5867>. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео,*

статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

13. Прокопчук НМ, Прокопчук Ю. Сім'ї з обтяженим репродуктивним анамнезом. Праці наукового товариства ім. Шевченка. Лікарський збірник. Медицина і біологія. 2014;38(25):71-9. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

14. Лозинська МР, Мікула МІ, Прокопчук НМ, Корінець ЯМ, Олексюк ОБ. Клінічні та генетичні особливості подружжя з репродукційними втратами в анамнезі, що зумовлені розвитком ембріонів/плодів із аномальним каріотипом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;(3):170-3. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-170-173. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

15. Prokopchuk NM, Nikolenko MI, Lozynska MR, Antoniuk OP, Korinetz YaM, Ivaniv YA. Clinical, ultrasound and cytogenetic characteristics of fetuses with increased nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Med Sci. 2023; 72 (2): 1-12. <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.02.15>. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

Інформаційний лист

Шаргородська ЄБ, Макух ГВ, Школьник ОС, Прокопчук НМ, Шиманська ІЄ, Чайковська ГС. Алгоритм профілактики пренатальної

патології у жінок з вродженими вадами серця плоду: інформ. лист. Львів: ЛНМУ; 2023*(ідея роботи, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання, підготовка матеріалу до друку)*

Методичні рекомендації

Антонюк ОП, Прокопчук НМ, Гельнер НВ, Корінець ЯМ, укл. Пренатальна діагностика природжених вад розвитку людини: метод. рек. Чернівці; 2018. *(ідея роботи, робота з літературними джерелами, ультразвукові дослідження та виконані сонограми особисто, підготовка матеріалу до друку)*

Патент

Бойчук ТМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ, Корінець ЯМ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології ультразвуковими маркерами. Патент України UA 115287 U. 2017 квіт. 10. 6 с.*(ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, літературних джерел, ультразвукові дослідження пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

Тези конференцій

1. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується ультразвуковими методами. Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 60-річчя від дня народження д.м.н., проф. Юрія Йосифовича Гаврилюка (1960 2020); 2020 Червня 12; Львів, Україна. Львів; 2020:89-92. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

2. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Ultrasound diagnosis of the stomach of human fetuses. Development, education, culture: integration trends in the modern world. Proceedings of the XIV Inter Sci Pract Conf. 2023 Apr 11-14; Oslo, Norway. International Science Group; 2023. P. 215-220. URL: <https://isg-konf.com/development-education-culture-integration-trends-in-the-modern-world>. *(Особистий внесок: ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

3. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокопчук НМ, Гельнер НВ. Генетичний моніторинг природжених вад розвитку, самовільних викиднів та неплідних шлюбів. Природничі читання. Матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф.; 2017. Трав 18-21; Чернівці. Клінічна та експериментальна патологія. 2016.; 15 (2): 20-27. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз протоколів оперативних втручань та аутопсії, ультразвукові дослідження частини пацієнтів, аналіз архівних знімків та відео, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).*

Апробація матеріалів дисертації:

1. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ. Аналіз частоти та структури вродженої та спадкової патології, що діагностується ультразвуковими методами. Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 60-річчя від дня народження д.м.н., проф. Юрія Йосифовича Гаврилюка (1960 2020); 2020 Червня 12; Львів, Україна. Львів; 2020:89-92.
2. Корінець ЯМ, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Ultrasound diagnosis of the stomach of human fetuses. Development, education, culture: integration trends in the modern world. Proceedings of the XIV Inter Sci Pract Conf. 2023 Apr 11-14; Oslo, Norway. International Science Group; 2023. P. 215-220. URL: <https://isg-konf.com/development-education-culture-integration-trends-in-the-modern-world>.
3. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокопчук НМ, Гельнер НВ. Генетичний моніторинг природжених вад розвитку, самовільних викиднів та неплідних шлюбів. Природничі читання. Матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф.; 2017. Трав 18-21; Чернівці. Клінічна та експериментальна патологія. 2016.; 15 (2): 20-27.
4. Прокопчук НМ. Результати роботи з плодами високого генетичного ризику в I триместрі. Кардіохірургія плода та інші актуальні питання УЗД в акушерстві та гінекології. I-ша школа пре- та постнатальної діагностики вроджених вад розвитку. Наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Верес. 10; Київ
5. Прокопчук НМ. Оцінка ультразвукових та біохімічних маркерів пренатального скринінгу в першому триместрі. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Всеукр. міждисцип. наук.-практ. конф.; 2020 Лют. 27-28; Тернопіль.
6. Прокопчук Н.М. Пухлини ротової порожнини у плода. Клінічний випадок тератоми язика. «Стратегія і тактика в медицині плода: найновіші підходи і

- їх практичне примінення». Форум по актуальних питаннях УЗД плода.
соно ФОРУМ 4-5 липня 2020р.
7. Прокопчук НМ. Патологія плода в I триместрі. Алгоритм обстежень плодів виского ризику. Практичні питання, ведення вагітності при набряку плода (водяниці): відео-лекція. Training Platform. 2020. Черв. 05. Доступно: <https://webinar.ginekolog.dp.ua/?show=28>.
 8. Прокопчук НМ. Клінічні, ультразвукові і цитогенетичні характеристики плодів із збільшеною товщиною комірцевого простору у I триместрі вагітності. II-а Школа пре- та постнатальна діагностика: «Фетальна діагностика та постнатальна хірургічна корекція вроджених вад розвитку плода». Наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2022 Листоп. 3-4; Охматдит, Київ.
 9. Прокопчук НМ. Роль УЗД в роботі лікаря акушер-гінеколога та репродуктолога. Training Platform medical center Dr. Nikolaev; 2022 Листоп. 19; Львів, Україна.
 10. Корінець ЯМ, Школьник ОС, Прокопчук НМ, Шаргородська ЄБ. Частота і структура хромосомної патології, що діагностується методами пренатальної діагностики. Modern Trends in the Development of Science and Technology; 2022 Sep 12-13; Debrecen, Hungary. Debrecen; 2022. P. 84-9. Available from: <https://sciencon.mozello.com/>.
 11. Прокопчук НМ, спікер. Ультразвукова діагностика плода. Від I триместру до народження. I триместр. Семінар; 2023 Верес. 20; First one group, Київ. БПР №5505493, реєстраційний номер: 2023-1011-5505493-10094.
 12. Прокопчук НМ, спікер. Ультразвукова діагностика плода. Від I триместру до народження. II триместр. Семінар; 2023 Жовт. 16; First one group, Київ. БПР №5506693, реєстраційний номер: 2023-1011-5506693-100109.
 13. Прокопчук НМ, спікер. Ультразвукова діагностика плода. Від I триместру до народження. III триместр. Семінар; 2023 Груд. 05; First one

group, Київ. БПР № 5508509, реєстраційний номер: 2023-1011-5508509-100200.

14. Прокопчук НМ. Новітні тенденції в ультразвуковій діагностиці в акушерстві, патологія плода. Огляд доповідей з 33-го Всесвітнього конгресу ISUOG з ультразвуку в акушерстві та гінекології. Семінар. Тематичне навчання: майстер-клас; 2023 Листоп. 14; МІДА, Київ. БПР № 5506989, реєстраційний номер: 2023-1011-5506989-926575.

15. Prokorchuk N, учасниця. Fetal Imaging and beyond. Симпозіум; 2022 Жовт. 15. Сертифікат № 151022-133.

16. Prokorchuk N, учасниця. 33rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 2023 Жовт. 16-19; Сеул, Півд. Корея.

17. Prokorchuk N, учасниця. 10 European CME credits (ECVEC`s) 9-th annual Conference @ Maternal Fetal Medicine; 2023 Квіт. 21-22. Сертифікат № 2122042023-12484.

18. Прокопчук НМ, учасниця. Курс УЗД в гінекології; 2023 Квіт. 08; Львів, Україна. БПР № 5502392, реєстраційний номер № 2023-1011-5502392-925818.

19. Prokorchuk N, учасниця. Develoment, education, culture, integration trends in the modern world. Матеріали XIV міжнар. наук.-практ. конф.; 2023 Квіт. 11-14; Осло, Норвегія. Осло; 2023. С. 215-220. Доступно: <https://isg-konf.com/development-education-culture-integration-trends-in-the-modern-world>.