

Наталія ПРОКОПЧУК, Юрій ПРОКОПЧУК

СІМ'Ї З ОБТЯЖЕНИМ РЕПРОДУКТИВНИМ АНАМНЕЗОМ

З метою прогнозування здорового потомства у родин з обтяженим репродуктивним анамнезом, перед плануванням вагітності здійснювалася прекоцепційна профілактика в „Інституті спадкової патології“ Академії медичних наук України. Сучасні генетичні дослідження засвідчують, що розвитку вроджених вад можна запобігти. Медико-генетичне консультування є важливою складовою частиною кожного етапу системи профілактичних заходів, однією з умов ефективного функціонування якої є співпраця акушерсько-гінекологічної і медико-генетичної служб в системі генетичного моніторингу.

Матеріал і методика. Досліджені сім'ї з множинними природженими вадами розвитку та хромосомною патологією в анамнезі. Генетичні карти створені Львівським міжобласним медико-генетичним центром. Проведено аналіз ефективності пренатальної діагностики в 44 сім'ях з репродуктивними втратами. Сім'ї були на обліку та спостереженні у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі (ЛММГЦ). За 2008-2013 роки створено базу даних родин з репродуктивними втратами, в анамнезі яких виявлено соціально вагомими природжені вади розвитку серед потомства. З метою профілактики народження дітей з вродженими вадами розвитку проводилася прекоцепційна підготовка. Застосовувались клінічні, генеалогічні лабораторні дослідження, серед них цитогенетичні, імуноферментні, біохімічні, молекулярно-генетичні. Крім того, у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі проведені інструментальні методи дослідження — ультрасонографія, амніоцентез (на двох клінічних базах: Львівської обласної клінічної лікарні та Львівського обласного перинатального центру). Дані клінічно-лабораторного обстеження включали TORCH-комплекс (підтвердження ІФА та ПЦР

обстеженнями), ендокринні порушення виявлені клінічно та за результатами визначення рівня гормонів радіоізотопним методом.

Мета роботи:

- розширити базу даних сімей з репродуктивними втратами, в анамнезі яких були виявлені соціально вагомі природжені вади розвитку в потомства

- проаналізувати ефективність пренатальної діагностики у сім'ях з обтяженим репродуктивним анамнезом, з метою профілактики народження дітей з вродженими вадами розвитку.

Результати роботи і обговорення. У результаті проведеної роботи проаналізовані випадки репродуктивних втрат у 44 сім'ях. Сім'ї поділені на дві групи в залежності від етіологічного фактору виникнення природжених вад розвитку.

I група — у 31 сім'ї діагностована хромосомна патологія батьків або хромосомна патологія в анамнезі у потомства.

II група — у 13 сім'ях — виявлені множинні природжені вади розвитку неясної етіології у дітей. Мультифакторна патологія встановлювалася детальним обстеженням сімей на фактори тератогенезу і мутагенезу.

Проведено цитогенетичне обстеження, в результаті якого виявлено аномальні каріотиби у 15 сім'ях. Перед плануванням наступної вагітності проводилася прекоцепційна профілактика, яка включала обстеження подружжя на наявність екстрагенітальної патології, санацію хронічних вогнищ інфекції, обстеження на TORCH-комплекс та, при необхідності, лікування.

В першій групі у 20-ти жінок з 31 сім'ї народилися фенотипово здорові діти (64,5%), у 4 виявлено збалансовані хромосомні транслокації у плода (13%), у одної дитини клінічні прояви епілепсії з раннього неонатального періоду, у двох вагітних наступили самовільні викидні на I та II триместрах (6,5%). У п'ятьох дітей виявлені множинні природжені вади розвитку (16,0%), що спонукало до переривання вагітності (*таблиця 1*).

44 обстежені родини впродовж 70 днів перед плануванням вагітності отримували полівітаміни з мікроелементами та фолієву кислоту в дозі більшій, ніж необхідна добова доза (2—4 мг).

13-ом жінкам в період вагітності проведено інвазивну допологову діагностику в об'ємі амніоцентезу з наступним цитогенетичним дослідженням.

У другій групі обстежено 13 сімей, в анамнезі яких були народжені діти з множинними природженими вадами розвитку неясної етіології.

Отож, у наведених 13 сім'ях в обох батьків каріотиби цитогенетично нормальні (46,XX; 46,XY); у 3 випадках проліковано токсоплазмоз, у 4 випадках — мікс-інфекція (уреамікоплазмоз); у 3 — виявлено ендокрин-

ні розлади (у 2 — хронічна глюкокортикоїдна недостатність, у 1 — галакторея з гіперпролактинемією), у 1 — вузловий зоб, у 2 — гіперплазія щитоподібної залози II ст., проведена корекція замісної гормонотерапії після видалення щитоподібної залози. У кожній сім'ї два місяці перед плануванням вагітності проводилася прекоцепційна профілактика та приймання фолієвої кислоти в дозі більше добової потреби (0,4-4 мг) аж до кінця першого триместру вагітності. В період вагітності проводилося трикратне ультрасонографічне обстеження (1—13 тиж; 17—18 тиж; 22 тиж.), біохімічний скринінг у першому триместрі асоційований з вагітністю протеїн-А плазми та бета-хоріогонального гонадотропіну, у другому — альфа-фетопротеїн, бета-хоріогональний гонадотропін, некон'югований естріол. Встановлені чинники, які могли спричинити тератогенну дію на ембріон в ранні терміни вагітності або ж мутагенну дію на гонади в період задовго до вагітності.

У 10 випадках із 13 сімей народилися здорові діти (77%). У 3 випадках (23%) народилися діти з множинними природженими вадами розвитку, а саме: акранія, транспозиція магістральних судин, мультикістоз правої нирки, аномалія розвитку кінцівок з трифаланговим першим пальцем на стопі, з субарахноїдальною кістою (таблиця 2).

Випадки деяких множинних природжених вад розвитку з ураженням кількох систем можна пояснити екстрагенітальною патологією у матері, або впливом тератогенних препаратів задовго чи під час вагітності.

Таблиця 1. Сім'ї з хромосомною патологією батьків або потомства.

№	Жінки	Чоловіки	Потомство
1	46, XX, 16 gh-	46, XY	1 вагітність — антенатальна загибель плода; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
2	45, XX, der (13;15) (p11;q11)	46, XY	1 вагітність — здорова дитина, 2 вагітність — фенотипово — синдром Патау; 3 вагітність — носій 45 XY, der (13;15) (p11;q11)mat
3	46, XX, t(5;10) (q34;qter)	46, XY	1 вагітність — множинні природжені вади розвитку; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
4	45, XX, der (14;21) (q11;p11)	46, XY	1 вагітність — синдром Дауна транслокаційний; 2 вагітність — здорова дитина
5	46, XX t(5;10)(q14;q12)	46, XY	1 вагітність — завмерла у першому триместрі; 2 вагітність під спостереженням — носій транслокації
6	45, XX, der(13;14) (q10;q10), 1gh+	46, XY	1 вагітність — завмерла у першому триместрі; 2 вагітність — завмерла у першому триместрі; 3 вагітність під спостереженням — здорова дитина

№	Жінки	Чоловіки	Потомство
7	46,XX	46,XY, , t(6;9) (qter -q13;qter)	1 вагітність — завмерла у першому триместрі; 2 вагітність під спостереженням — носій транслокації
8	46,XX, t(6;11) (q23;q23)	46,XY	1 вагітність — завмерла у першому триместрі; 2 вагітність під спостереженням — самовільний викидень у першому триместрі
9	46, XX	46, XY, 22, pst	1 вагітність — синдром Едвардса (47, XX +18), виявлений пренатально, переривання вагітності за медичними показами; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
10	45,XX,der(13;14) (q10;q10)	46,XY	1 вагітність — завмерла на 3—4 тиж. ; 2 вагітність — завмерла на 7—8 тиж. ; 3 вагітність під спостереженням — множинні природжені вади розвитку, переривання вагітності
11	46, XX,t(6;11) (q23;q23)	46,XY	1 вагітність завмерла на 3—4 тиж; 2 вагітність — завмерла у першому триместрі; 3 вагітність під спостереженням — дитина, носій збалансованої транслокації, клінічно прояви епілепсії 46, XY,t(6;11) (q23;q23)
12	46, XX, inv9(p1,2;q2,12)	46, XY	1 вагітність — завмерла на 8—9 тиж. ; 2 вагітність — антенатальна загибель на 39—40 тиж., вроджена вада серця; 3 вагітність під спостереженням, після пренатальної інвазивної діагностики 46, XX, щілина губи і піднебіння 4 вагітність під спостереженням — здорова дитина
13	46,XX	46,XY (у одному із 45 мітозів 47,XXY	1 вагітність — завмерла на 8—9 тиж. ; 2 вагітність — здорова дитина
14	46, XX	46, XY	1 вагітність — синдром Дауна(47, XX+21); 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
15	46, XX	46, XY	1 вагітність — хлопчик помер на 7 добу, вроджена вада серця — спільний артеріальний стовбур; 2 вагітність — завмерла на 9-10 тиж, проведена біопсія хоріона 45,X0; 3 вагітність під спостереженням — здорова дитина
16	46, XX	46, XY	1 вагітність — множинні природжені вади розвитку: синдром Дауна (47, XX+21), синдром Гіршпрунга, субтотальна форма, стеноз 12-палої кишки, кільцеподібна підшлункова залоза, дефект міжпередсердної перегородки; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина

№	Жінки	Чоловіки	Потомство
17	45,X / 46,XX	46,XY	1 вагітність — самовільний викидень у другому триместрі; 2 вагітність після заходів збереження — самовільний викидень у другому триместрі
18	46, XX	46,XY	1 вагітність — синдром Дауна, множинні при- роджені вади розвитку, вроджена вада шлунково- кишкового тракту, атрезія 12-палої кишки, дефект міжшлуночкової перегородки, 47, XY+21; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
19	46, XX	46,XY	1 вагітність — синдром Дауна 47, XY+21, вроджена вада розвитку серцево-судинної системи — дефект міжшлуночкової перегородки; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
20	46,XX	46,XY	1 вагітність гідрома шиї, 45 X0; 2 вагітність під спостереженням здорова дитина
21	46,XX/47,XXX	46,XY	1 вагітність — здоровий хлопчик; 2 вагітність — самовільний викидень у першому триместрі; 3 вагітність — самовільний викидень у першому триместрі; 4 вагітність — здорова дівчинка після пренатальної інвазивної діагностики
22	46, XX	46,XY	1 вагітність — синдром Дауна 47,XY+21; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
23	46, XX	46,XY	1 вагітність — синдром Дауна 47,XX+21; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
24	46, XX	46,XY	1 вагітність — синдром Дауна 47,XY+21, вроджена вада розвитку серцево-судинної системи, атріо-вен- трикулярна комунікація; 2 вагітність під спостереженням — здорова дитина
25	46, XX	46,XY	1 вагітність під спостереженням — здорова дитина; 2 вагітність — синдром Едвардса 47,XY+18
26	46, XX	46,XY	1 вагітність — щілина губи і піднебіння, голопро- зенцефалія; 2 вагітність під спостереженням — після преко- нцепційної профілактики, здорова дитина
27	46, XX	46,XY	1 вагітність — щілина губи і піднебіння, голопро- зенцефалія (синдром Патау); 2 вагітність під спостереженням — після проведе- ної прекоконцепційної профілактики, здорова дитина

№	Жінки	Чоловіки	Потомство
28	46,XX	46,XY	1 вагітність — синдром Дауна 47,XY+21; 2 вагітність під спостереженням — після проведеної прееконцепційної профілактики, пренатальної інвазивної діагностики, здорова дитина
29	46,XX	46,XY	1 вагітність — самовільний викидень у першому триместрі; 2 вагітність — синдром Едвардса, підтверджений після народження, пренатально виявлено множинні природжені вади розвитку, гідроцефалію, аномалію верхніх кінцівок, гіпоплазію грудної клітки
30	46,XX	46,XY	1 вагітність — завмерла у першому триместрі; 2 вагітність — синдром Патау, пренатально — множинні природжені вади розвитку центральної нервової системи — дефект хробака мозочка, гіпоплазія мозочка, вентрикуломегалія, дефект міжшлуночнової перегородки, полікістоз нирок
31	46,XX	46,XY	1 вагітність — самовільний викидень у другому триместрі; 2 вагітність під спостереженням — після прееконцепційної профілактики, пренатально — множинні природжені вади розвитку серцево-судинної системи, атріо-вентрикулярна комунікація, вада кістково-суглобової системи (полідактилія, стопа-гойдалка). Переривання вагітності за медичними показниками

Таблиця 2. Сім'ї з випадками множинних природжених вад розвитку неясної етіології у дітей в попередніх вагітностях.

№	Тип успадкування	Попередні вагітності	Вагітність під спостереженням в умовах Міжобласного медико-генетичного центру після прееконцепційної профілактики
1	неясної етіології	1 вагітність — множинні природжені вади розвитку, рахіт, клишоногість, гідроцефалія	2 вагітність — здорова дитина
2	неясної етіології	1 вагітність — здорова; 2 вагітність — мимовільний аборт 3 вагітність — неімунна водянка, природжені вади розвитку серцево-судинної системи — транспозиція магістральних судин, гідроцефалія	4 вагітність — здорова дитина

№	Тип успадкування	Попередні вагітності	Вагітність під спостереженням в умовах Міжбласного медико-генетичного центру після преконцепційної профілактики
3	моногенний	1 вагітність — синдром П'єра-Робена	2 вагітність — здорова дитина
4	моногенний	1 вагітність — синдром Поттера	2 вагітність — здорова дитина
5	моногенний	1 вагітність — синдром Поттера	2 вагітність — здорова дитина
6	моногенний	1 вагітність — синдром Ленца	2 вагітність — завмерла на 7-8 тижні; 3 вагітність — здорова дитина під спостереженням; 4 вагітність під спостереженням — протікає нормально
7	мультифакторний, можливо хромосомна патологія	1 вагітність — неімунна водянка, кістозна гідрома шії	2 вагітність — здорова дитина
8	мультифакторний	1 вагітність — синдром Денді-Вокера	2 вагітність — здорова дитина
9	мультифакторний	1 вагітність — здорова дитина; 2 вагітність — синдром Денді-Вокера	3 вагітність — під спостереженням у МГЦ мультикістоз правої нирки
10	мультифакторний, не виключено моногенний	1 вагітність — множинні природжені вади розвитку (мієлоцеле, гідроцефалія, неімунна водянка), вагітність перервана	2 вагітність — здорова дитина
11	мультифакторний	1 вагітність — синдром Денді-Вокера	2 вагітність — здорова дитина
12	неясної етіології (рак щитоподібної залози у вагітної в анамнезі, назначення радіоактивного йоду)	1 вагітність здорова дитина	2 вагітність — множинні природжені вади розвитку: аномалія розвитку кінцівок із трифаланговим першим пальцем на стопах, кіста субарахноїдальна

№	Тип успадкування	Попередні вагітності	Вагітність під спостереженням в умовах Міжобласного медико-генетичного центру після преконцепційної профілактики
13	мультифакторний (рання тератологія, приймання протисудомних засобів)	—	1 вагітність — множинні природжені вади розвитку центральної нервової системи — акранія, вада серцево-судинної системи, транспозиція магістральних судин

Висновки. Розширено базу даних сімей з репродуктивними втратами, в анамнезі яких були виявлені соціально вагомі природжені вади розвитку у потомства.

Зібрано анамнез, родоводи, проведено медико-генетичне консультування 44-х сімей.

Проаналізовано випадки репродуктивних втрат у 44 сім'ях. Сім'ї поділені на дві групи в залежності від етіологічного фактора виникнення природжених вад розвитку:

I група — у 31 сім'ї діагностована хромосомна патологія в анамнезі батьків або у потомства; II група — у 13 сімей виявлені множинні природжені вади розвитку у нащадків неясної етіології.

У першій групі в 20 сім'ях, із 31-ї, народилися фенотипово здорові діти (64,5%), у 4 виявлено збалансовані хромосомні транслокації (13,0%), у одної дитини клінічні прояви епілепсії з раннього неонатального періоду. У двох вагітних наступили самовільні викидні у I та II триместрах (6,5%), у 5 плодів, множинні природжені вади розвитку (16,0%), у зв'язку з чим проведено переривання вагітності.

У другій групі в 13 сімей, після проведеної преконцепційної профілактики у 10 випадках народилися здорові діти (77%). У 3-х випадках (23% сімей) народилися діти з множинними природженими вадами розвитку, а саме: акранія, мультикістоз правої нирки, транспозиція магістральних судин, аномалія розвитку кінцівок з трифаланговим першим пальцем на стопі і субрахноїдальною кістою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Т. В. Ведення вагітності та пологів у жінок з вродженими вадами плода / Т. В. Авраменко, С. Є. Савченко, Т. В. Коломійченко, О. П. Карпенко / Тавричеський медико-біологічний вестник.— 2012.— № 2, ч. 1.— С. 11—14.
2. Гречаніна О. Я. Медична генетика / О. Я. Гречаніна, Р. В. Богатирьова, О. П. Воловцев.— К.: Медицина, 2007.— 534 с.

3. Грузинцева Н. А. Пренатальний моніторинг та аналіз раннього неонатального періоду у новонароджених з природженими вадами розвитку і високим ризиком спадкової патології / Н. А. Грузинцева, О. Я.Сенів / Таврический медико-биологический вестник.— 2012.— № 2, ч. 1.— С. 90—93.
4. Демидова Н. С. Повышение эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний плода / Н. С. Демидова, А. Н. Рыбалка / Таврический медико-биологический вестник.— 2012.— № 2, ч. 1.— С. 93—97.
5. Моїсеєнко Р. О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні. / Р. О. Моїсеєнко / Перинатология и педиатрия.— 2008.— № 4.— С. 4—10
6. Служинська З. Спадковість людини / З. Служинська, О. Служинська. Львів: Наукове товариство ім. Шевченка, Галицька видавнича спілка.— 2012. — 366 с.
7. Первинна профілактика природженої і спадкової патології. Методичні рекомендації / О. І. Тимченко, Н. Г. Гойда, О. І. Турос та ін. // К.: МОЗ України, АМН України, Укр.центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи.— 2001. — 27 с.
8. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors / RL. Brent // Pediatrics 2004.— Vol.113.— N4.— P. 957—968.

Nataliya PROKOPCHUK, Yuriy PROKOPCHUK

FAMILIES WITH COMPLICATED REPRODUCTIVE HISTORY

The medical and genetic counseling of the families was conducted in the Lviv Interregional Medical Genetic Center during the years 2008-2013. The individual risk was calculated in 4880 families. The group of 44 cases was selected — 31 (70%) families with reproductive losses had children with chromosomal disorders; 15 (48%) of these had abnormal karyotype (balanced) in one of the couple. These families before(70 days) and during the next pregnancy (the first 12 weeks) were treated with folic acid in dose more than the daily requirement (2- 4 mg) and complex of multivitamins with minerals. 13 women during pregnancy were conducted invasive prenatal diagnostic amniocentesis with cytogenetic analysis.

20 families out of the 31 beered healthy children (64,5%). In 4 pregnant women by the means of invasive prenatal diagnosis it was revealed a balanced translocation in featus, so they gave birth to a healthy children (13,0%). One of these children has manifestations of epilepsy in early neonatal period. In 2 families (6,5%) spontaneous miscarriages occurred in the first and second trimesters, in 5 cases (16,0%), there were multiple congenital malformations and doctors performed the termination of the pregnancy.