

**ЩЕ НЕНАРОДЖЕНІЙ ДИТИНІ ПОТРІБНИЙ НАШ ЗАХИСТ**  
*Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Гречаніна Ю.Б., Єфіменко Т.П.*

*Український інститут клінічної генетики ХНМУ*  
61022, Харків, пр. Правди 13, тел.700-32-17; 705-16-74, e-mail: mgc@ukr.net

**Гени не для того, щоб викликати хвороби...**  
**Метт Рідлі “Геном”**

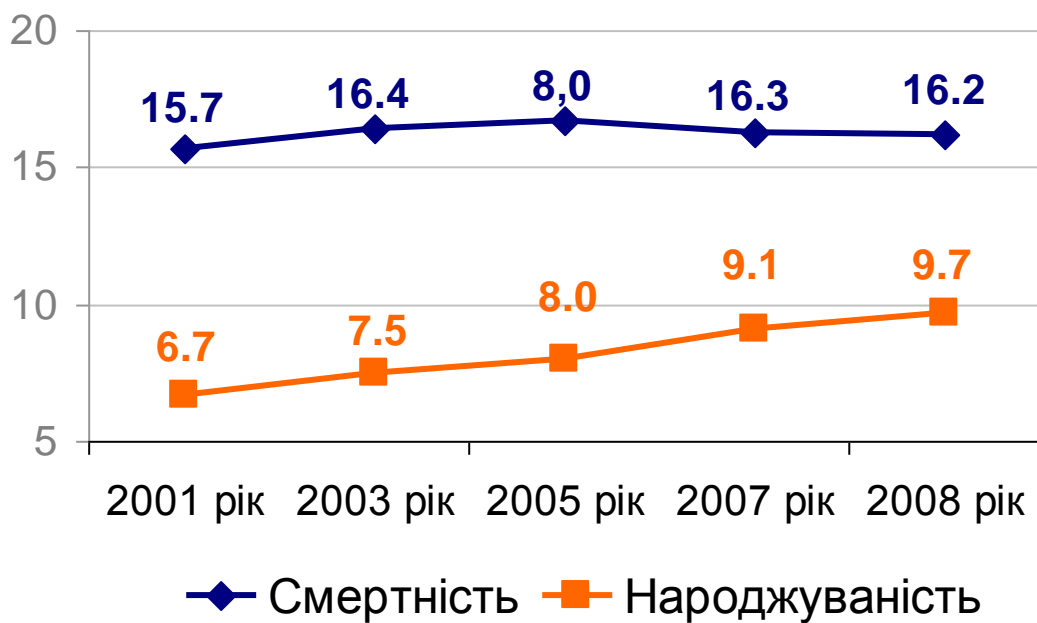
Ми живемо в такий час, коли темпи зміни уявлень про життя, людину, її здоров'я і хвороби змінюються з величезною швидкістю. Перед кожним із нас стоїть найважливіша проблема – встигати за новими знаннями, поєднуючи їх із класичними, опановувати не тільки сучасні технології, а і розвивати щоденно мистецтво лікувати, яке накопичилось в нашій країні, завдяки талановитим пращурам, які залишили нам неоціненний досвід пошуку причин порушень здоров'я людини. Українським лікарям притаманні якості такого мистецтва. Якщо нам вистачить розуму поєднати мистецтво лікування і сучасні технології і при цьому не втратити вміння чужу біду зробити своєю, ми зможемо вже в найближчій час сягнути значних позитивних змін в охороні здоров'я.

Сучасні уявлення про життя людини, реальна потенційна можливість змінити його термін, створюють необхідність визначення початком життя першу зустріч статевих клітин, їх поєднання і “Великий Спалах” нового життя. Коли ми навчимося бачити в ще ненародженій дитині Людину із усіма її правами, тоді опануємо здатністю позитивно вплинути не тільки на якість перебігу вагітності, а і на весь термін життя кожної людини, бо все, що порушується в

пренатальному періоді онтогенезу, буде супроводжувати людину на протязі всього життя. Саме тому ми вважаємо, що настав той час, коли інтеграція генетики і медицини стала вкрай важливою для кожної людини, для кожного лікаря, для кожної країни.

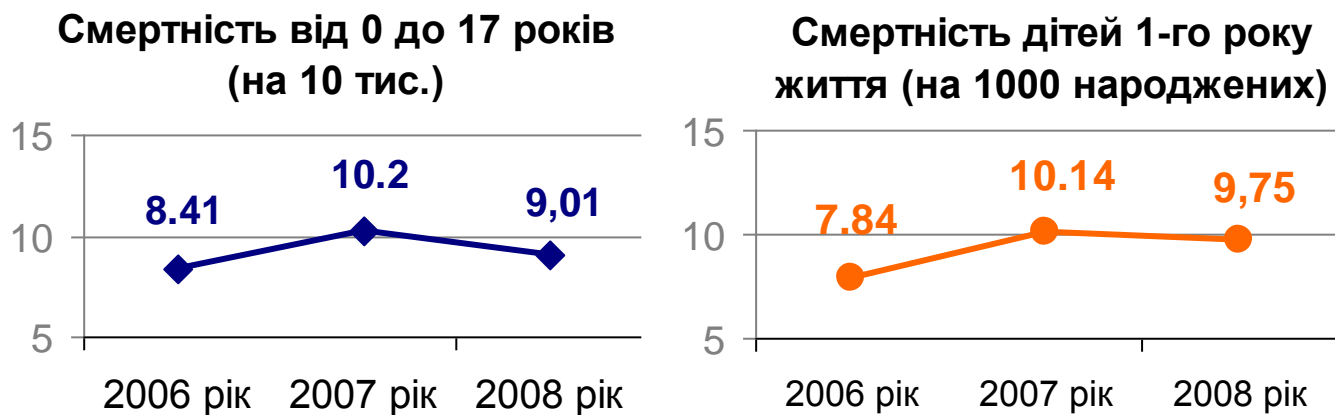
Ми спробували на підставі аналізу основних показників захворювань і смерті дітей в Харківській області показати важливість такої інтеграції. Харків став містом, в якому майже 45 років існує медико-генетична служба, однією із особливостей якої є реальне поєднання зусиль організаторів охорони здоров'я і лікарів-генетиків у поліпшенні здоров'я населення регіону. За такий великий термін співпраці відбулися якісні та кількісні динамічні зміни, які ілюструють ефективність трьох рівнів профілактики спадкової патології – периконцепційної (первинної), вторинної (медико-генетичне консультування і пренатальна діагностика), третинної (скринуючі програми та уточнююча діагностика).

Аналіз демографічної ситуації в регіоні показав суттєве зростання народжуваності, що можна вважати ефективним поєднанням зусиль Держави, регіону, лікарів і населення у подоланні негативних тенденцій.



Рік	Абсолютне число народжених дітей
2001 рік	19051
2008 рік	27406

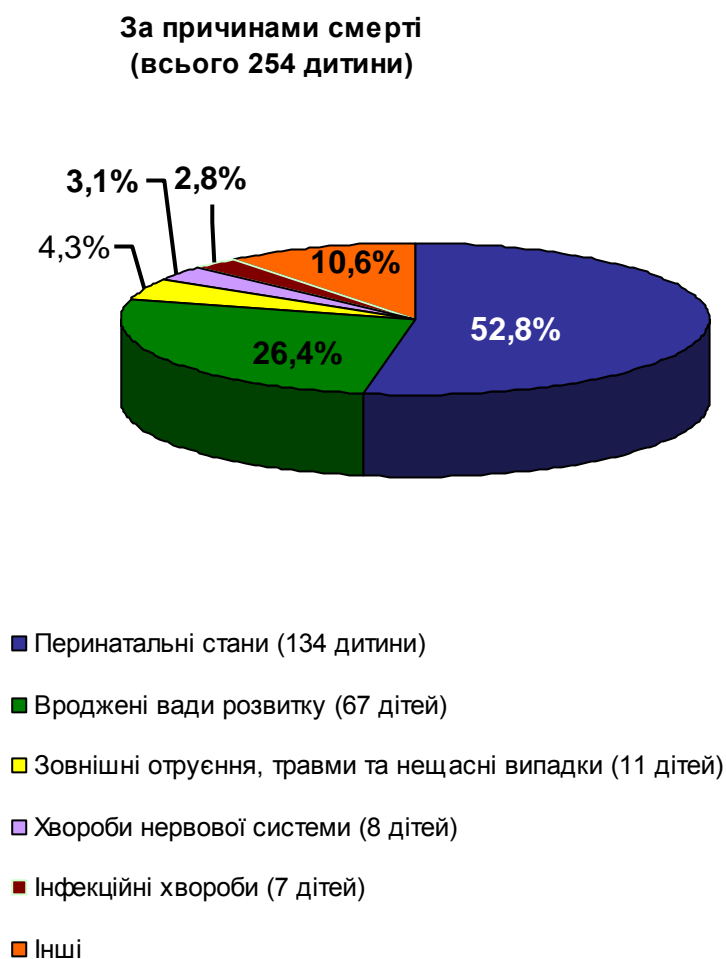
*Рис. 1. Демографічні показники*



*Рис. 2. Динаміка смертності дітей від 0 до 17 років, в т.ч. дітей першого року життя*

Відмічається стійка тенденція до зниження в динаміці смертності дітей. Це явище носить не випадковий характер та відбиває існуючу в регіоні інтеграцію в діяльності акушерів-гінекологів, педіатрів, генетиків. Свідченням про таку інтеграцію може бути проведення спеціальних Колегій, присвячених “Експансії генетики в медицину”, наявність у кожній дитячій клініці, пологовому будинку,

спеціалізованих дитячих установах постійних консультантів – лікарів-генетиків. Постійна участь лікарів-генетиків у роботі Координаційної Ради з охорони здоров’я при Обласній державній адміністрації відбиває розуміння Влади ролі медичної генетики у подоланні найважливіших проблем життя і здоров’я людини.



**Причини смерті в залежності від маси тіла при народженні**

<b>500-999</b>	Перинатальні стани - 46 дітей
<b>1000-1499</b>	Перинатальні стани – 34 дітей, ВВР – 4 дитини
<b>1500-1999</b>	Перинатальні стани - 18 дітей, ВВР – 9 дітей
<b>2000-2499</b>	ВВР – 11 дітей, перинатальні стани – 7 дітей
<b>2500-2999</b>	ВВР – 14 дітей, перинатальні стани – 11 дітей, інфекційні хвороби – 3 дитини
<b>3000-3499</b>	ВВР-14 дітей, перинатальні стани – 10 дітей, нещасні випадки – 2 дитини, хвороби НС та кровообігу по 3 дитини
<b>3500 і більше</b>	ВВР – 13 дітей, перинатальні стани- 8 дітей, нещасні випадки – 3 дитини

*Рис. 3. Структура смертності дітей 1-го року життя у 2008 році (%)*

Аналіз структури смертності дітей 1-го року життя показує найбільшу питому вагу перинатальних станів (52,8%). Існування перинатального центру в м. Харкові і разом із спеціалізованою неонатальною клінікою, які є базою двох кафедр медичної генетики –

ХМАПО і ХНМУ, дозволило забезпечити допомогою ведучих лікарів-генетиків хворих дітей з перших часів їхнього життя. Саме це привело до ранньої уточнюючої діагностики спадкової патології і це відбивають наведені випадки.



*Поліморфізм в генах фолатного цикла.  
Ангіоматозна форма гамартоза*



*Епісиндром. Гомоцистинурія*



Дитина К.  
Діагноз при направленні: асфіксія.  
Судомний синдром. набряк головного мозку.

Уточнений діагноз: **Метаболічна криза.  
СХО жирних кислот.**



Дитина Д.  
Діагноз при направленні: Кома.  
Уточнений діагноз: Кома. Метаболічна криза.  
СХО жирних кислот. Гомоцистинурія, I тип

*Рис. 4.*

**Розкриття тайни точного діагнозу так званих перинатальних станів потребує:**

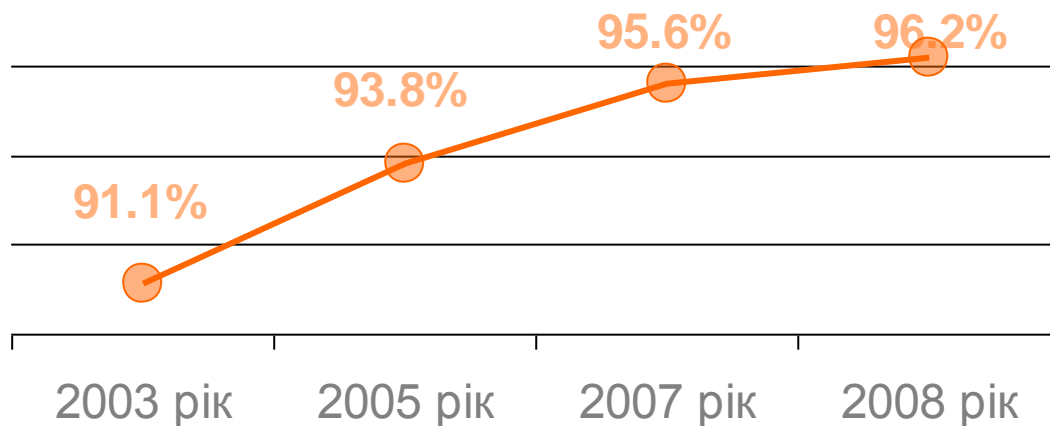
- Використання сучасних можливостей пренатальної діагностики, вектор якої повинний все більше змінювати напрямок в бік лікування, а не евтаназії.
- Можливість отримати важливу інформацію про стан здоров'я ще ненародженої дитини збагачується завдяки покращенню якості

візуальних, біохімічних, молекулярних, молекулярно-цитогенетичних методів дослідження. Підвищення рівня сучасних знань в цих напрямках є терміновою необхідністю, бо вони дозволять медицину плода вивести із межі наукових розробок і перетворити в нову якість спостереження за вагітною в жіночих консультаціях. В регіоні обстеження це питання

вирішено вже давно і здійснюється ефективна програма подолання незнання через взаємодію організаторів охорони здоров'я із кафедрами медичної генетики. Але, безумовно, подолання існуючих стереотипів в оцінці перинатальних станів лікарями-неонатологами і педіатрами потребує подальшого розвитку.

- Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку є важливим етапом у забезпеченні народження здорової дитини. В регіоні відмічена суттєва тенденція до зниження питомої ваги ВВР у структурі смертності дітей, що є наслідком існуючої інтеграції дій.

Одним із прикладів ефективної інтеграції є взаємодія лікарів-генетиків і дитячих хірургів, яка дозволила проводити ефективну і своєчасну хірургічну корекцію знайдених пренатально вад розвитку в перші години після народження. В цей час розвивається напрямок лікування плода через його перший Всесвіт – матір у випадках внутрішньоутробної інфекції та метаболічних порушень. Саме завдяки такому лікуванню народжуються тисячі здорових дітей.



**Рис. 5. Охоплення вагітних дворазовим УЗ скринінгом до 22 тижнів вагітності (%)**

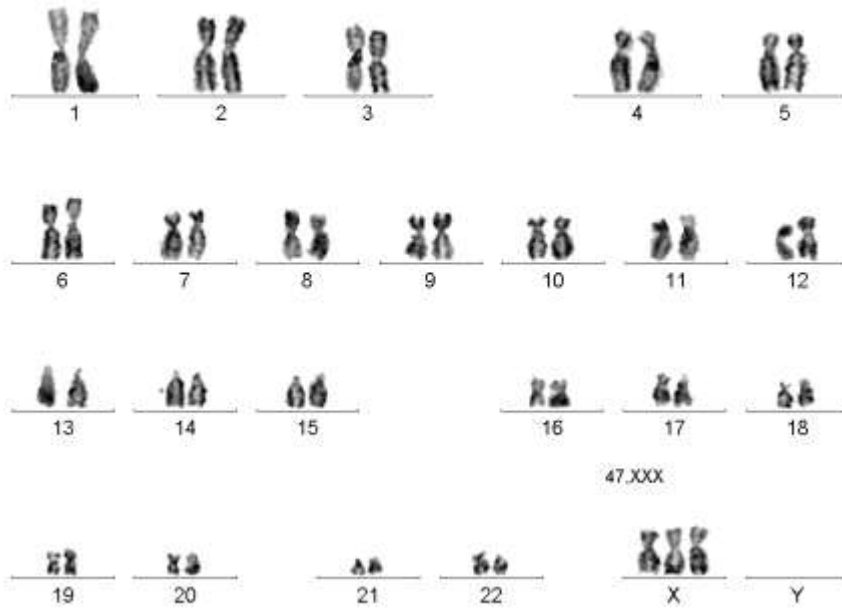
Харківським акушерам і генетикам притаманна сумісна праця у розвитку пренатальної діагностики. Охоплення вагітних цим методом дослідження досягло високого рівня. Своєчасне спрямування вагітних в медико-генетичний центр дозволяє не тільки встановити спадкову патологію, а і сумісними зусиллями позитивно вплинути на здоров'я дитини.

Шанси настання вагітності, її нормальної течії і народження здорової дитини у жінки в віці 20-30 років складають 21-28% протягом одного менструального циклу. 60% зигот елімінується на пре- і

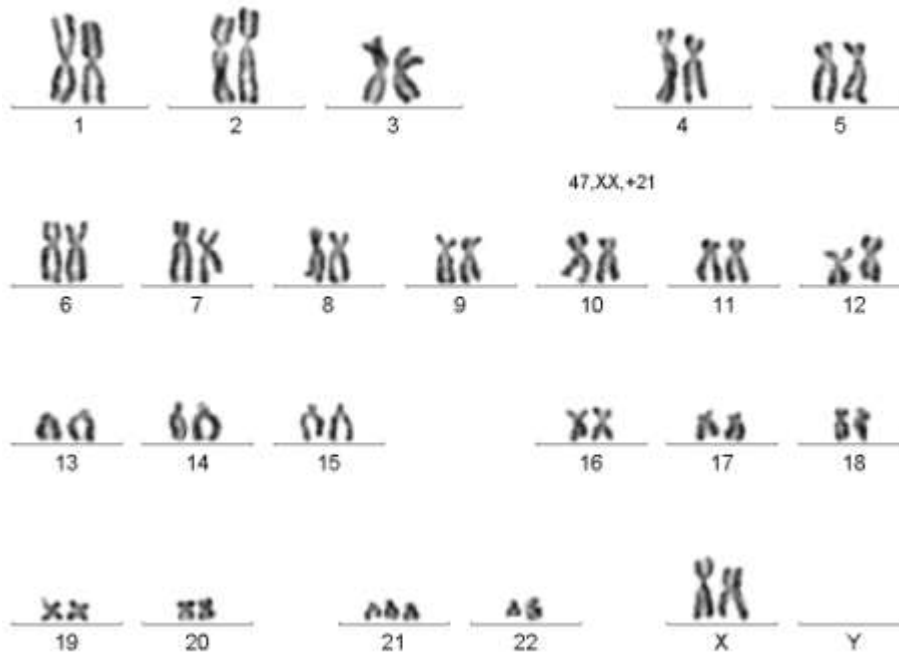
ранніх постнатальних етапах розвитку. 15-20% клінічно розпізнаваних вагітностей спонтанно зриваються протягом першого триместру.

**Чинники пренатального відбору:**

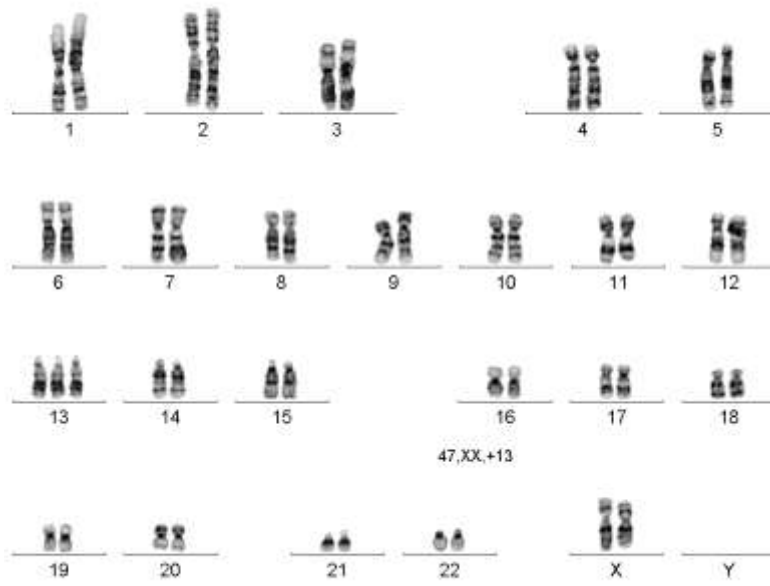
- Геномні мутації – числові аномалії каріотипу – анеуплоїдії, поліплоїдії.
- Мозаїчні форми хромосомних порушень (на преімплантаційних етапах розвитку людини).
- Геномна нестабільність в ранні періоди онтогенезу.
- Регуляторні епігенетичні механізми.



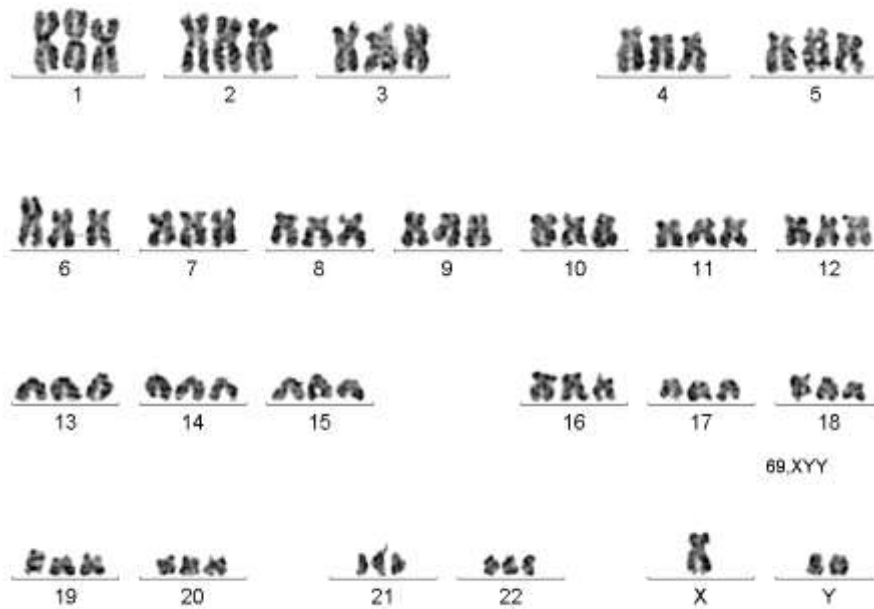
*Рис. 6. Полісомія хромосоми X*



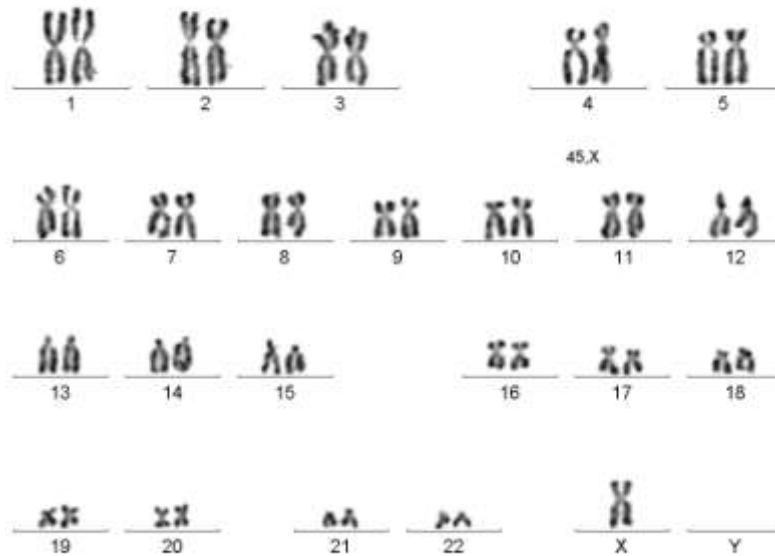
*Рис. 7. Синдром Дауна*



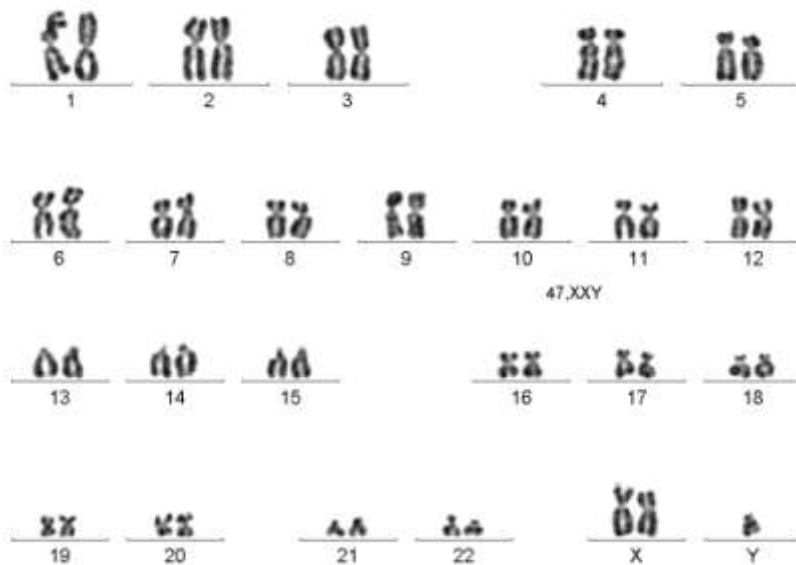
*Рис. 8. Синдром Патау*



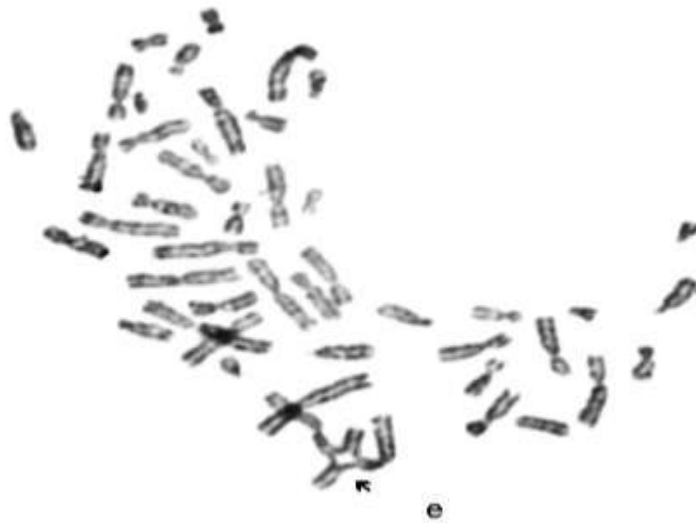
*Рис. 9. Поліплоїді*



*Рис. 10. Синдром Шерешевського-Тернера*



*Рис. 11. Синдром Клайнфельтера*



*Рис. 12. Хромосомна нестабільність (обмін)*



*Рис. 13. Хромосомна нестабільність (парний фрагмент)*

**Маркери геномної нестабільності при патології ембріогенезу (за даними Лебедєва І.М.):**

- Предімплантаційний період онтогенезу (15-85% зародків) мають числові аномалії хромосом, переважно мозаїчні.
- Частота хромосомного мозаїцизму складає 33-60% на рівні окремих бластомерів.
- 16-51% бластоцист володіють хаотичним каріотипом (несуть в своєму складі бластомери з різними варіантами комбінацій хромосомних порушень).
- Обмежений плацентарний мозаїцизм (хромосомні аномалії присутні виключно в екстраембріональних тканинах, каріотип плоду нормальний) – 1-2% плодів, що нормально розвиваються.
- 19% всіх хромосомних аномалій складають мозаїчні моносомії по аутосомах 7, 15, 21, 22.
- Аутосомні моносомії є летальними порушеннями каріотипу, несумісними з нормальною імплантацією бластоцисти. Тому даний тип хромосомних аномалій практично не реєструється у вибірках спонтанно абортіваних ембріонів в першому триместрі вагітності.
- Моносомії 7 і 15 обмежені цитотрофобластом плацентарних тканин і відсутні в екстраембріональній мезодермі, що свідчить про формування моносомії після етапу імплантації, до імплантації бластоциста була нормальною.
- При моносомії 7 і 15 відзначається зупинка ембріогенезу на 7-8 тижнях (вагітність, що не розвивається).
- При моносомії 22 (екстраембріональна мезодерма і цитотрофобласт) спостерігаються порожні плодові мішки.

Мутації мікросателітних локусів ДНК – маркер нестабільності ембріонального генома на ранніх етапах ембріогенезу (мікросателіти – короткі тандемні послідовності ДНК, що повторюються).

У спонтанних абортіваних підвищена частота гаметичних мутацій мікросателітів: 23% спонтанних абортіваних мають такі мутації, які виникли в статевих клітинах батьків.

В 55 сім'ях, що мали спонтанний аборт з нормальним каріотипом, частота гаметичних мутацій була більш високою, ніж в сім'ях з нормальною репродуктивною функцією.

Встановлено, що загибель частини зародків людини на ранніх етапах онтогенезу асоційована з нестабільністю ембріонального генома, що виявляється у формі соматичних мутацій мікросателітів локусів ДНК.

**Епігенетичні чинники нестабільності генома в ембріогенезі.**

Нестабільність генома може визначатися дисбалансом особливих регуляторних систем: контрольних систем клітинного циклу; механізмами репарації ДНК; епігенетичних систем регуляції генної експресії.

Найбільш фундаментальні дослідження епігенетичних феноменів були проведені С.А. Назаренко. Саме його дослідження лягли в основу існуючої класифікації епігенетичних хвороб. Кількість спадкових порушень, у виникненні яких епігенетична регуляція відіграє суттєву роль, збільшується, про що свідчить і наш досвід. Поглиблення і поширення молекулярно-генетичних досліджень в межах програми «Молекулярна медицина» дасть можливість не тільки розробити пацієнт-орієнтований підхід до діагностики та визначення етіологічних факторів, але і сприятиме ефективній патогенетичній терапії.

**Епігенетика** (за межами генетики) - це успадковані зміни функції гена, непов'язані із змінами його первинної нуклеотидної послідовності.

Матеріальну основу епігенетичної регуляції складають оборотні модифікації ДНК (метилування цитозинових основ) і гістонів (ацетилювання, фосфорилування, метилування).

Метилування ДНК – істинна епігенетична модифікація генома.

Функціональне значення метилування ДНК полягає в транскрипційній інактивації хроматину, обумовленої над молекулярними змінами його компактизації. За даними Лебедева І.М. і Назаренко С.А. (2009) в нормальних соматичних клітинах метилування ДНК відповідає за: інактивацію хромосоми Х, геномний імпринтинг, регуляцію тканиноспецифічної експресії генів, репресію ретротранспозонів, контроль геномної стабільності. Встановлений феномен епігенетичного перепрограмування генома:

- На стадії дроблення від зиготи до бластоцисти відзначається практично тотальне деметилування генома.
- На стадії імплантації запускається процес метилування.
- На стадії формування ембріональних структур процес метилування активізується.
- Накопичення частоти мозаїчних порушень хромосом при дробленні бластомерів протікає на фоні глобального гіпометилування генома, також як і при онкологічних процесах.
- Можна вважати встановленим зростаючий рівень хромосомного дисбалансу на фоні гіпометилування генома як ведучу причину числа репродуктивних втрат, що збільшується.

Наявність поліморфізмів 677 С/Т MTHFR та 66 А/Г MTRR супроводжується:

- Схильністю до розвитку вітамінодефіцитного стану по фолієвій кислоті;
- Ризиком розвитку нефропатії у вагітних з судинними захворюваннями;

- Розвитком ендотеліальної дисфункції унаслідок підвищення концентрації гомоцистеїна в крові і кореляції з концентрацією фібронектинів в клітинах;
- Відшаруванням плаценти;
- Затримкою зростання плоду;
- Антенатальною загибеллю плоду;
- Перериванням вагітності в ранньому терміні

Свідченням наведених положень є клінічні випадки.

Пара П. (дружина 25 років, чоловік 27 років), спрямована в ХСМГЦ для уточнення діагнозу і тактики ведення у зв'язку з обтяженим акушерським анамнезом: І вагітність закінчилася мимовільним викиднем на малому терміні, ІІ – завмерла в терміні 8 тижнів. Цитогенетичне дослідження ембріонів не проводилося.

З анамнезу життя відомо, що жінка в дитинстві страждала тромбоцитопенією неясного генеза, менструації з 13 років регулярні до 23 років; в 23 роки – відбулося похвощання циклу (кожні 15 днів тривалістю 5 днів), була діагностована гіпофункція яєчників, проведено лікування. На момент надходження в ХСМГЦ скарги відсутні, менструальний цикл регулярний (22 дні).

У чоловіка на момент огляду скарг немає, проте з анамнезу життя відомо, що у його першої дружини була одна вагітність, що закінчилася також мимовільним викиднем на малому терміні.

У фенотипі подружжя звертає на себе увагу «мармуровість» шкірних покривів, ознаки мезодермальної дисплазії. Аналіз родоvodu виявив обтяженість множинною серцево-судинною, психоневрологічною і онкопатологією.

На підставі даних анамнезу, особливостей фенотипу і аналізу родоvodu у подружжя було запідозрене порушення фолієвого циклу. Диференціальний діагноз проводився з хромосомною патологією.

## Результати додаткових методів дослідження:

	Дружина	Чоловік
Каріотип	46, XX, 1qh+ G,C-фарбування, 1% хромосомної нестабільності	46, XY, t (6;15)(q27;q14), G,C- фарбування, 1% хромосомної нестабільності
ВЕРХ амінокислот, гомоцистеїн крові	в межах норми	в межах норми
TORCH, мікоплазма хламідія, уреоплазма	негативний результат	негативний результат
Гени фолатного циклу	поліморфізм 66 A>G (I22M) в гені MTRR в гомозиготному стані	поліморфізми не знайдені
Чинники згортання крові	поліморфізми не знайдені	поліморфізм R353Q в гені F VII в гетерозиготному стані

Таким чином, в даному випадку можна припустити, що поєднання хромосомного поліморфізму з дефіцитом ферментів фолатного циклу (метіонінсинтази-редуктази) у дружини і поєднання реципрокної транслокації t (6;15)(q27;q14) з дефіцитом чинників згортання крові (F VII) у чоловіка привело до порушення репродуктивної функції сім'ї і антенатальної загибелі ембріонів.

*Спостереження 2.*

Сім'я Я. перебуває на обліку в Харківському спеціалізованому медико-генетичному центрі з 2000р. Звернулася в терміні вагітності 4-5 тижнів у зв'язку з обтяженим анамнезом (мимовільний викидень в терміні 6-7 тижнів).

При зверненні жінка пред'являла скарги на періодичні болі внизу живота, нудоту. В терміні вагітності 9 тижнів знаходилася на стаціонарному лікуванні у зв'язку із загрозою переривання вагітності.

При обстеженні у вагітної виявлено носійство токсоплазменої інфекції.

Проведений курс зберігаючої терапії, а в терміні 16 тижнів при повторному стаціонарному лікуванні проведена санація вогнища інфекції. Вагітність протікала з ознаками материнсько-плодової інфекції, загрози переривання вагітності, фетоплацентарної недостатності. Вагітна була віднесена до групи високого акушерського ризику по геморагічним ускладненням, оскільки при огляді виявлені фенотипічні ознаки мезодермальної і сполучнотканинної дисплазії.

В терміні гестації 39 тижнів народився хлопчик (шляхом операції кесаревого розтину) з вагою 2600,0, виписаний додому на 10-у добу. У віці 3-х тижнів у зв'язку з дефіцитом маси тіла дитина госпіталізована в ОДКЛ № 1.

При огляді: у фенотипі дитини звертали на себе увагу: доліхоцефалічна форма голови, довгий фільтр, широка спинка носа, телеангіектазії в області щік, голубі склери, низько розташовані вушні раковини, коротка грудина, широке стояння сосків,

довгі пальці кистей, клінодактилія V пальців стоп, низько розташоване пупкове кільце, рівномірно понижена товщина підшкірного жирового шару.

Дитина одержувала докорм адаптованими молочними сумішами. Надалі стан дитини погіршився за рахунок неврологічної симптоматики, збереглися млявість, гіподинамія, гіпорексія, гіпотрофія. Знаходився в реанімаційному відділенні, зберігалися метаболічні порушення, неврологічна симптоматика, блювота. Судом не було. При обстеженні у дитини виявлено підвищення 17 КС – 2,5 (N 0,95-1,73); гіперперфузія, набряк, компресія шлуночків при НСГ. При дослідженні вільних амінокислот методом Pico tag – виявлено підвищене виділення альфа-аміноадипінової кислоти з сечею, в крові – зниження глутаміну, гліцину, аланіну, проліну, тирозину, валіну, ізолейцину, фенілаланіну, лейцину, орнітину. В сечі виявлений пік недиференційованої речовини. За результатами Pico tag запідозрена альфа-аміноадипінова ацидурия у дитини.

У зв'язку з виявленою патологією у дитини з метою прекоцепційної профілактики подружжя обстежене в ХСМГЦ. При цитогенетичному дослідженні подружжя - методом культивування периферичних лімфоцитів – каріотип – 46,XX, G-фарбування, 2% хромосомної нестабільності, 46,XY, G-фарбування, 3% хромосомної нестабільності. Отримані результати біохімічного обстеження підтвердили носійство подружжям ацидурии.

В комплекс прекоцепційної підготовки включена індивідуально підібрана дієтотерапія, після проведення якої наступила вагітність (III), яка в ранньому терміні супроводжувалася вираженою слабкістю, явищами сильного токсикозу. В терміні 8-9 тижнів вагітність завмерла. При цитогенетичному дослідженні методом культивування клітин ворсин хоріона – каріотип – 46,XX(80%)/92,XXXX(20%). Оцінюючи дані біохімічного дослідження

подружжя і дитини можна думати про наявність глутарової ацидурии I типу.

В плані прекоцепційної терапії проведена специфічна дієто- і вітамінотерапія. На фоні терапії, що проводилася, наступила вагітність (IV), яка завмерла в терміні 6-7 тижнів. Вагітність також протікала з вираженими явищами раннього токсикозу. При цитогенетичному дослідженні ворсин хоріона – каріотип – 45, X [5]/ 45,XX, -18[3]/46,XX. Враховуючи дані анамнезу, додаткових методів дослідження, фенотипічні ознаки дитини з альфа-аміноадипіновою ацидурией, можна думати про наявність у дитини хромосомної хвороби.

Враховуючи наявність двох подальших плодів з мозаїчними варіантами хромосомної патології, зроблене припущення про шкідливий вплив на ранній стадії розподілу зиготи (не можна виключити дію іонізуючої радіації і інфекції, бо подружжя 10 років проживає поруч із променевою лабораторією). Вирішені соціальні та побутові проблеми сім'ї, надана відповідна медична допомога, проведена прекоцепційна профілактика. Народилася здорова дитина після відповідної пренатальної діагностики і лікування.

Це спостереження підкреслює, що репродуктивна функція сім'ї, частіш за все, порушується завдяки негативному впливу факторів зовнішнього середовища у поєднанні із генетичною схильністю та взаємодією генів.

Пренатальна діагностика спрямована на раннє розпізнавання і попередження народження дітей з тяжкими вадами, які не коригуються і... переривання вагітності. ПД відрізняється від загальної медичної діагностики, яка спрямована на діагностику патології з метою оптимального її лікування. Така принципова різниця в діях лікаря в пренатальному періоді онтогенезу, на тлі сучасних знань потребує перегляду, оскільки збільшується кількість захворювань, які діагностуються за допомогою ПД і носять потенційно вітальний характер.

Таблиця 2.

## Результати пренатальної ультразвукової оцінки стану внутрішньоутробного плоду

Всього обстежено вагітних (2008-2009)	Виявлено ВВР – 276 (4,04%)		Пограничні стани	Перервано вагітностей за медичними показаннями (до 22 тиж)
	вітальних	летальних		
6821	149 (2,18%)	127 (1,86%)	157 (2,30%)	91 (1,33%)

**Пограничні стани**

- Вентрикуломегалія
- Кісти судинних сплетінь
- Гіперехогенний фокус в порожнині шлуночків серця
- Помірна гастромегалія
- Піелектазія
- Нефромегалія
- Помірне розширення петель кишечника
- Підвищена ехогенність підшлункової залози
- Гідроцеле
- Підвищена гідрофільність тканин
- Хоріоангіоми плаценти
- Гіперплазія, гіпоплазія плаценти
- Підвищена ехогенність ендотелію внутрішніх органів

Оскільки процедури ПД в деяких випадках супроводжуються негативними наслідками і самі по собі є факторами супер-стресу, виникає необхідність в повсякденній роботі лікаря-акушера гінеколога сконцентрувати увагу на первинній індивідуальній профілактиці, в тому числі і спадкових захворювань.

За даними Lewi L. et al. (2004), Medda E et al. (2003) інвазивні процедури пренатальної діагностики асоційовані із відшаруванням плаценти, передчасними пологами, внутрішньоутробною загибеллю

плоду. За даними М.П. Шабалова і Ю.В. Цвельова (2004) ризик загибелі плоду після кордоцентезу коливається від 1 до 25%. Певний потенційний ризик інвазивних процедур існує і для матері, про що свідчать дослідження Plahouras N. et al. (2004). Наявність таких ускладнень дає підставу вважати, що поширення первинної профілактики вроджених вад розвитку і спадкових хвороб є єдиним напрямком, який може не тільки попередити зачаття і народження хворої дитини, а і попередити розлад у сім'ї, яка має цей високий ризик, перш за все, тому, що сім'я незнайома із необхідністю знання 10 заповітів, в яких відбиті всі дії тих, хто хоче бачити у себе на руках здорову дитину.

Ультразвукова пренатальна діагностика в умовах сучасної якості знань генетики, ембріології та законів розвитку внутрішньоутробного плоду спеціалістами та сучасного рівня апаратури, відкриває широкі можливості ювелірної діагностики спадкової патології плода на етапі генної експресії в окремих органах, які доступні для візуалізації і ехографічної оцінки їх морфології. Яскравим прикладом можливості ефективної діагностики і лікування, на підставі нашого багаторічного досвіду, є ураження нирок, підшлункової залози, легенів, печінки, скелету внутрішньоутробного плода.



Макроцефалія



Брахіцефалічна форма голови.



Вкорочення передпліччя та нормальне плече



Нормальні розміри стегна, вкорочення гомілки

*Рис. 14. Мезамелічна дисплазія у матері та дитини*



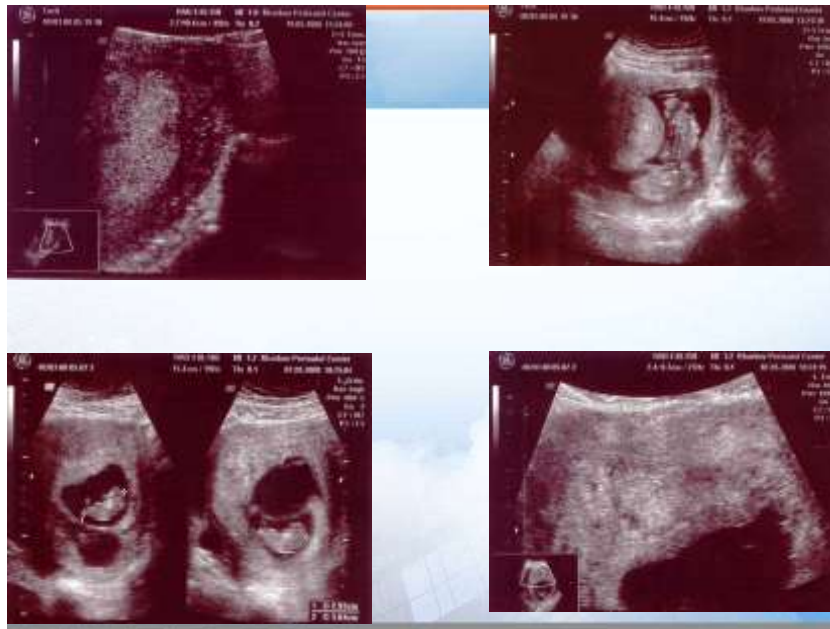
*Рис. 15. Мезамелічна дисплазія у матері та дитини*



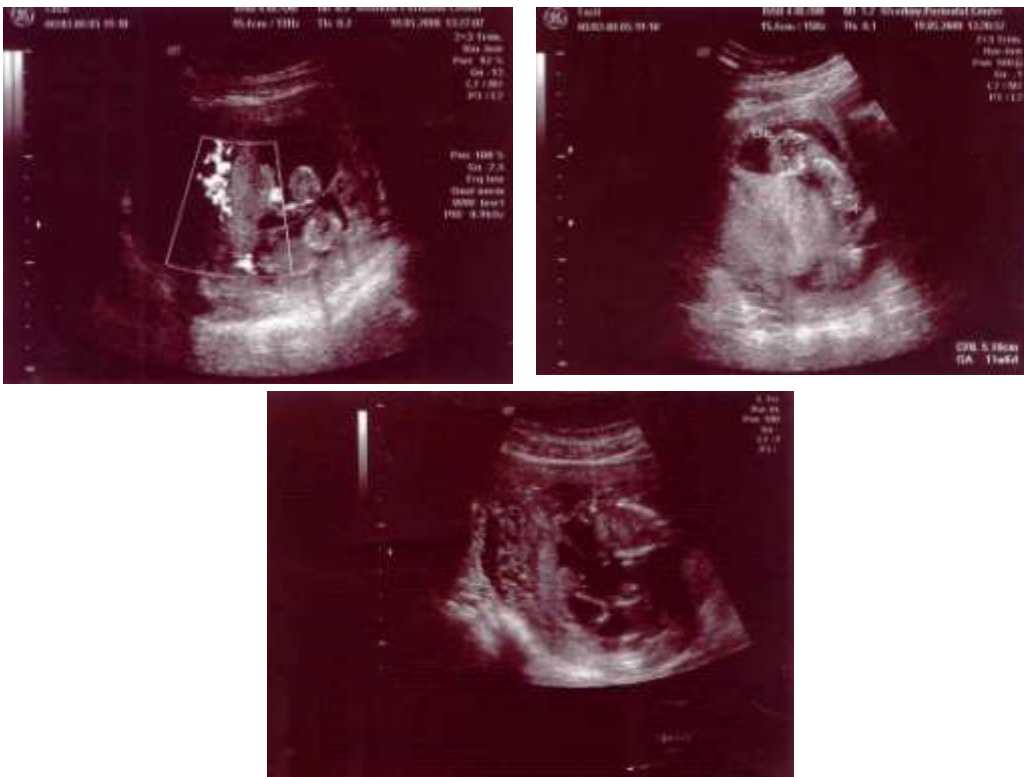
*Рис. 16. Вагітність 34 тижня. Кіста яєчника. Після народження дитина прооперована. Діагноз підтверджений*



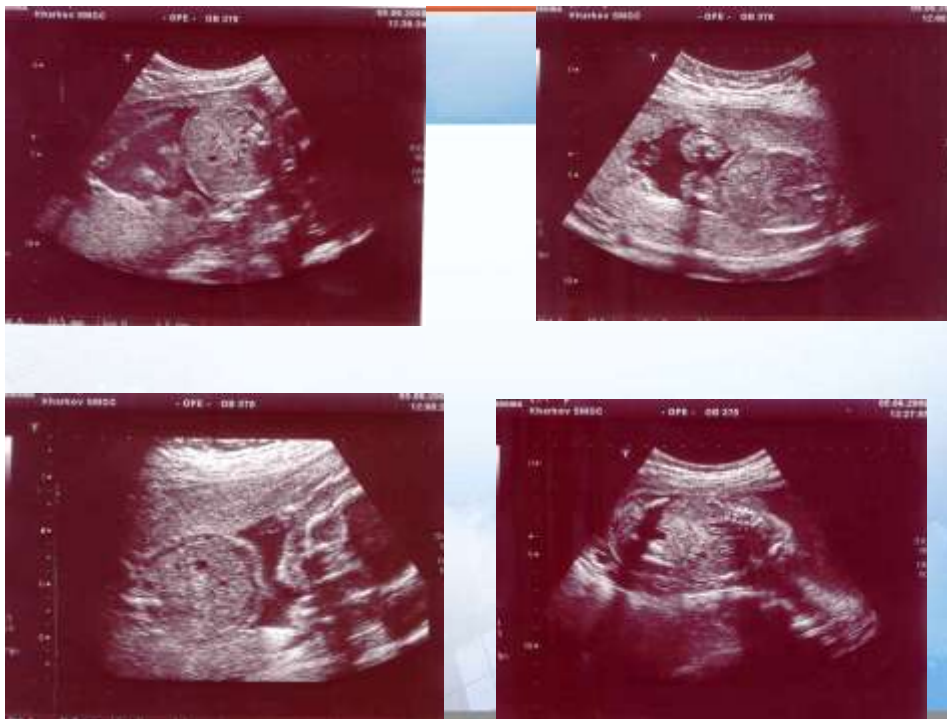
**Рис. 17. Діафрагмальна кіла.**  
**Дитина прооперована в перші години після народження. Здорова.**



**Рис. 18. Спостереження ТЕЛА після ЕКО у жінки із мутацією поліморфних генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, ФПН внаслідок тромбозу судин хоріону**



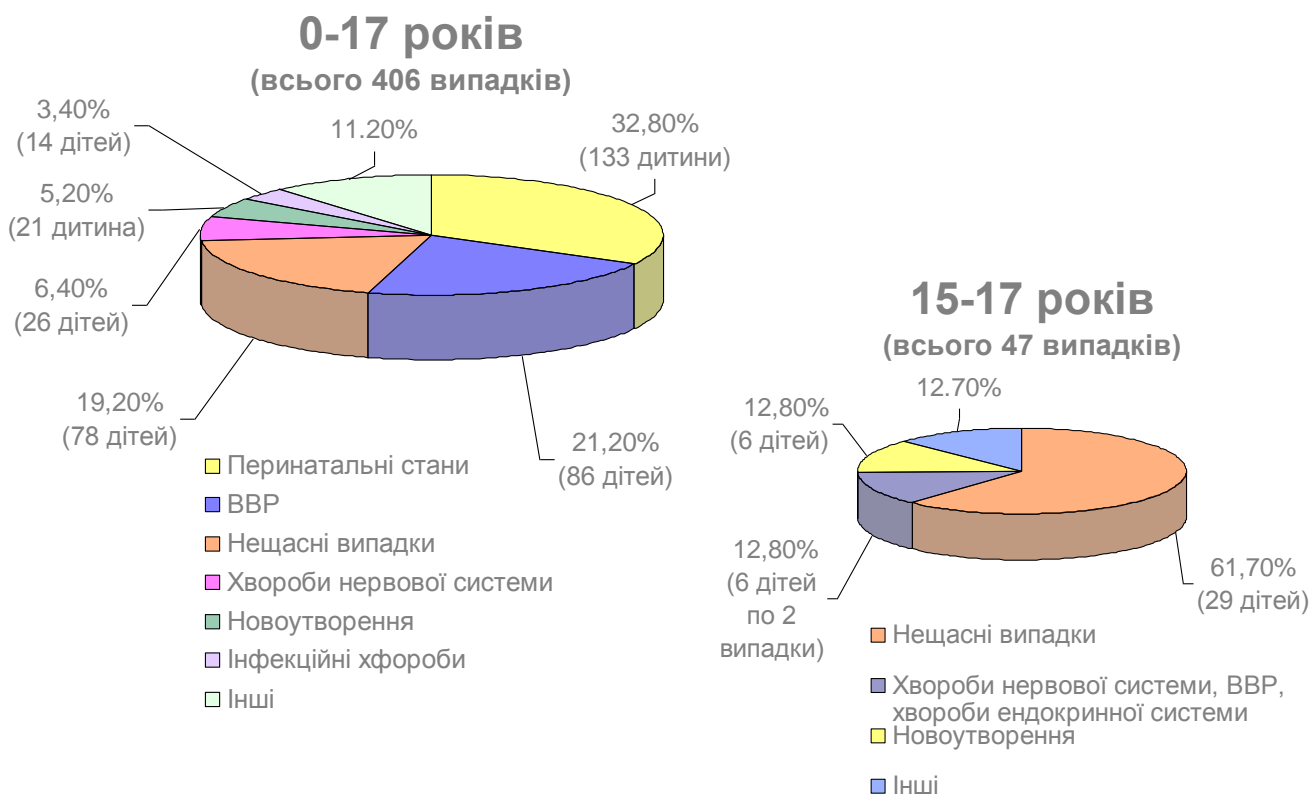
*Рис. 19. Спостереження ТЕЛА після ЕКО у жінки із мутацією поліморфних генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, ФПН внаслідок тромбозу судин хоріону*



*Рис. 20. Гестоз вагітної. Метаболічна криза у плода. Панкреатопатія*

Аналіз структури смертності дітей від 0 до 17 років ілюструє наведені дані про те, що ВВР та перинатальні стани забирають життя у 54% дітей. В цій структурі ВВР мають тенденцію до зменшення, а перинатальні стани залишаються стабільно високими. Ці данні вказують на невикористані можливості пренатальної діагностики вітальних порушень плодів,

відсутність індивідуального ефективного спостереження за вагітною із відсутністю врахування безцінної інформації про родовід в кожній сім'ї, інформації, яка є охоронною грамотою для багатьох поколінь нащадків. За рівнем інформативності данні родоводу і молекулярного дослідження співпадають. Це потребує термінового введення інформації до медичних карт вагітних.



**Рис. 21. Структура смертності дітей від 0 до 17 років, в т.ч. підлітків 15-17 років (%)**

Скринінгові програми мають високий ефект від раннього виявлення і адекватного лікування дітей з такими спадковими захворюваннями, для яких існують у світі адекватні реабілітаційні заходи. В регіоні отримано високий ефект від впровадження

скринінгу на ФКУ, гіпотиреоз, органічні ацидурії, дефіцит фолатного циклу. Цей шлях третинної профілактики необхідний дітям, які ще до народження мають певні помилки в передачі генетичної інформації.



Віялоподібне розходження ребер.



Деформація хребта

Макростомія.

Багатоводдя

**Рис. 22. Контрактурна арахнодактілія**



Великі полові губи,  
які нагадують  
мошонку



Гіперплазія  
наднирників



Гіперплазія великих  
полових губ

**Рис. 23. Адрено-генітальний синдром**

Аналіз динаміки захворюваності дітей також свідчить про тенденцію, про її зниження за рахунок взаємодії лікарів-

клініцистів і генетиків. Завдяки програмі генетичного моніторингу, яка продовжує свою роботу і сьогодні, більше ніж 90% дітей

з ВВР та спадковими захворюваннями беруться на диспансерний догляд у перші місяці життя. Діагноз уточнюється за

допомогою принципів клінічної протеоеноміки, як про це і свідчать наведені ілюстрації.



*Рис. 24. Динаміка захворюваності дітей Харківської області (на 1000 дітей)*

### Заключення

Наведені данні свідчать про негайну необхідність змінити на підставі сучасних знань систему медичного нагляду за подружжям до запліднення, характер спостереження за вагітною, перейти на

диспансерний догляд водночас за вагітною і її ненародженою дитиною, сприймаючи їх як єдину систему, побудовану за принципом «гальванічного елементу».



**«Все повидавший на пути своем,  
Изведавший все горести на свете,  
Из благ земных молю я об одном:  
Пусть никогда не умирают дети!**

**Я понимаю – этому не быть,  
Смерть без разбора расставляет сети,  
И все таки я не устану говорить:  
Пусть никогда не умирают дети!**

**Не распуститься дереву опять,  
Которому зимой весна не снится.  
О невозможном если не мечтать,  
То вряд ли и возможное свершится.**

**Я мир воспринимаю без прикрас  
И жизнь не в розовом я вижу свете,  
И все таки кричу сто первый раз:  
Пусть никогда не умирают дети»**

**ЦЯ КРАСУНЯ – ЕТАЛОН СУЧАСНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ СПЕЦІАЛІСТІВ І СІМ'Ї У  
ПОВЕРНЕННІ ДО ЯКІСНОГО ЖИТТЯ**

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лебедев И.Н., Саженова Е.А. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией // Генетика. 2008. Т.44. № 10. С. 1356-1373.
2. Назаренко С.А. Эпигенетические модификации генома и болезни человека Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред.. В.П. Пузырева, А.Б.Масленникова. – Вып.7. – Новосибирск: Альфа Виста, 2005. 240 с.
3. Назаренко С.А. Эволюционная биология. Материалы II Международной конференции "Проблема вида и видообразование". Томск: Томский государственный университет, 2002 - Т. 2. - С. 82-93.
4. Шабалов, Н.П. Основы перинатологии / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелев. - М.: «МЕДпресс-информ», 2004. - 633 с.

## РЕЗЮМЕ

Пренатальна діагностика змінює свою суть. В перші 50 років свого розвитку вона відносилась до методів, за допомогою яких визначається наявність вад розвитку у ще ненародженої дитини. Завдяки стрімкому розвитку молекулярної генетики та сучасних візуальних технологій, вона змінює підхід з евтаназійного до терапевтичного. Поява терміну «медицина плоду» свідчить про те, що дослідники мають можливість провести багатопараметричну оцінку плода і спрямувати результати досліджень на розробку ефективного лікування. Народження персоналізованої медицини і поєднання її з пренатальною медициною також змінює напрямок корекції захворювань плода. Саме цим проблемам присвячена робота, яка базується на вивченні проблеми пренатальної діагностики з позиції сучасної клінічної протеоеноміки. Наведені у роботі данні свідчать про негайну необхідність змінити на підставі сучасних знань систему медичного нагляду за подружжям до запліднення, характер спостереження за вагітною; перейти на диспансерний догляд водночас за вагітною і її ненародженою дитиною, сприймаючи їх як єдину систему, побудовану за принципом «гальванічного елементу».

**Ключові слова:** демографічна ситуація, структура смертності, пренатальні стани, хромосомні порушення, поліморфізм, вагітність, програми скринінгу.

## РЕЗЮМЕ

Пренатальная диагностика меняет свою суть. В первые 50 лет своего развития она относилась к методам, с помощью которых определяется наличие пороков развития у еще неродившегося ребенка. Благодаря стремительному развитию молекулярной генетики и современных визуальных технологий, она изменяет подход с эвтаназийного к терапевтическому. Появление термина «медицина плода» свидетельствует о том, что исследователи могут провести многопараметрическую оценку плода и направить результаты исследований на разработку эффективного лечения. Рождение персонализированной медицины и сочетание ее с пренатальной медициной также меняет направление коррекции заболеваний плода. Именно этим проблемам посвящена работа, которая базируется на изучении проблемы пренатальной диагностики с позиции современной клинической протеоеномики. Приведенные в работе данные свидетельствуют о необходимости изменить на основании современных знаний систему медицинского наблюдения за супругами до оплодотворения, характер наблюдения за беременной; перейти на диспансерное наблюдение одновременно за беременной и ее еще

народившимся ребенком, воспринимая их как единую систему, построенную по принципу «гальванического элемента».

**Ключевые слова:** демографическая ситуация, структура смертности, пренатальные состояния, хромосомные нарушения, полиморфизм, беременность, программы скрининга.

## SUMMARY

Prenatal diagnostics is changing its essence. First 50 years of its development it was referred to the methods which determined presence of congenital abnormalities in unborn children. Due to the fast development of molecular genetics and modern visual technology, it changes the approach from euthanasian to the therapeutic. The appearance of the term "fetal medicine" suggests that researchers can conduct multi-parameter evaluation of the fetus and give the results of research to work out effective treatment. Birth of personalized medicine and its combination with prenatal medicine is also changing the direction of correction of diseases of the fetus. The work is devoted to these issues, which is based on a study of the problems of prenatal diagnosis from the position of current clinical proteogenomics. Presented data testifies the need to change the system of medical monitoring spouses before fertilization considering modern knowledges, also the nature of monitoring pregnant women, to start the dispensary observation of the pregnant woman and her unborn child at the same time, treating them as a unified system based on the principle of a galvanic cell.

**Key words:** demography, structure of mortality, prenatal conditions, chromosomal abnormalities, polymorphism, pregnancy, screening program.