

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

НІДЕЛЬЧУК ОКСАНА ВАСИЛІВНА

УДК 618.3/5:616-053.1:616.24+616.26/-073.4-8

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ, ВЕДЕННЯ
ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ
ЛЕГЕНЬ ТА ДІАФРАГМАЛЬНІЙ КИЛІ У ПЛОДА**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України».

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Гордієнко Ірина Юріївна,
завідувач відділення медицини плода,
ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ).

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Венцківська Ірина Борисівна,
завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

доктор медичних наук, професор
Горбунова Ольга Володимирівна, завідувач
кафедри акушерства, гінекології та перинатології,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

Захист відбудеться « 22 » жовтня 2019 р. о 13.00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розіслано « 17 » вересня 2019 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Обґрунтування вибору теми дослідження. Вроджені вади розвитку легень, грудної клітки та діафрагмальна кила складають не тільки важливу медичну, але й соціальну проблему у всіх країнах, оскільки є однією з провідних причин захворюваності, смертності та інвалідності у дітей різного віку (T. Oh et al., 2016; M.A. Coughlin et al., 2016; D. Kadir et al., 2017; J.S. Aihole et al., 2018). Прихований перебіг багатьох вад легень обумовлює варіабельність термінів їх діагностики. У перше десятиліття життя виявляється 3,8% усіх вад розвитку легень, у друге – 18,2%, у третє – 26,6%, у четверте – 37,9%, у осіб після 40 років – 14%, причому антенатальна загибель плодів із ВВР легень може бути до 6,6 %, смертність новонароджених – 13,3 % (Н.І. Кохно, 2005). За даними Н.А. Frey et al. (2014), частота антенатальної загибелі серед плодів із ВВР легень сягала 31/1000. Про аналіз результатів при ВДК у плодів, де загальна смертність складала 61,9%, антенатальна загибель плода реєструвалась у 28,5%, рання неонатальна смертність становила 19%, а виживаність – 38%, повідомляють S. Tudorache et al. (2014). Відповідно до досліджень T. Oh., S. Chan et al. (2016), частота переривання вагітності до 24 тижнів складала 33,3% (10/30) при ізольованій ВДК та 73,9% (17/23) при асоційованій ВДК. Серед 44 народжених живими малюків виживаність сягала 66,7% (24/36) при ізольованій та 37,5% (3/8) при асоційованій ВДК. Рішення про переривання вагітності приймалось у 73,9% за наявності плодів з асоційованою ВДК порівняно з 37,5% у випадках з ізольованою ВДК. На жаль, клінічні прояви цих вад у ряді випадків мають пізню маніфестацію і рідко діагностуються вчасно (R.V. Goldstein et al., 2006; J. Deprest et al., 2010; Y. Kitano et al., 2011; І.Ю. Гордієнко та співавт., 2012, 2013; J. Marlow et al. 2015; C. Mesas Burgos et al., 2016). У вагітних групи високого ризику з ВВР легень і ВДК у плодів за наявності інфекційних чинників, які традиційно враховують серед інших причин виникнення вроджених вад, частіше бувають викидні, передчасні пологи, дисфункція плаценти та затримка розвитку плода (І.А. Антонова та співавт., 2010; І.Б. Рєпіна та співавт., 2012; С.М. Воеводін та співавт., 2018). Вважаючи на можливість допологової діагностики вищевказаної патології, у високорозвинутих країнах проводяться пренатальні хірургічні втручання – оклюзія трахеї при діафрагмальній килі з метою профілактики розвитку гіпоплазії легень, шунтування вираженого гідротораксу, кіст дуже великих розмірів та ін. (Е.М. Кнох et al., 2006; R.A. Quintero et al., 2014, 2016). Але ризик передчасних пологів, а також ускладнень у плода та вагітної може перебільшити їхню користь. Таким чином, усі дослідники підкреслюють значну тяжкість і високу летальність при ВВР легень і ВДК, а діти після народження в переважній більшості потребують хірургічної допомоги (О.К. Слепов та співавт., 2011, 2017).

Втім, наукових розробок щодо системного ведення перинатального періоду у складі мультидисциплінарної команди при вроджених вадах легень, грудної клітки та діафрагмальній килі у плода, що включає коректну вчасну пренатальну діагностику, на її основі оптимальну тактику ведення вагітності, пологів та надання спеціалізованої допомоги новонародженим, не представлено. Тому вищевикладене стало підставою для виконання науково-дослідної роботи в цьому напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота є фрагментом наукових досліджень відділення медицини плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»: «Дослідити пренатальний стан легень плода при вродженій, спадковій та іншій патології», номер державної реєстрації 0111U002059, 2011 – 2013 рр. та «Розробити нові критерії пренатальної діагностики і тактику ведення багатоплідної вагітності з урахуванням специфічних та неспецифічних ускладнень», номер державної реєстрації 0114U003092, 2014 – 2016 рр. Автор був співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета роботи. Метою дисертаційної роботи було розроблення та впровадження інноваційних способів пренатальної діагностики, ведення вагітності і пологів при вроджених вадах легень, грудної клітки та діафрагмальній килі у плода для зниження смертності, захворюваності та інвалідності при цій патології.

Для досягнення мети дослідження необхідно було вирішити такі **завдання**:

1. Дослідити ретроспективно (2000 – 2010 рр.) та проспективно (2011 – 2014 рр.) частку ВВР легень, грудної клітки та діафрагмальної кили серед пренатально діагностованих випадків вродженої патології різних систем і органів плода у вагітних високого ризику.

2. Визначити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок при ВВР легень, грудної клітки та ВДК у плода.

3. Розробити нові способи пренатальної ультразвукової діагностики оцінки стану легень плода при ВВР легень, грудної клітки та ВДК.

4. Вивчити стан легень у плодів основної групи порівняно з групою контролю.

5. На підставі комплексного дослідження стану легень плода, визначення ступеня їхньої гіпоплазії та тяжкості ураження оцінити виживаність плодів при ВВР легень, грудної клітки та діафрагмальній килі.

6. Запропонувати алгоритм пренатального обстеження плодів як пацієнтів при ВВР легень, грудної клітки та діафрагмальній килі відповідно до робочих груп пренатальної диспансеризації.

7. Розробити тактику ведення вагітності та пологів при порушеннях стану легень у плода залежно від тяжкості патології.

8. Проаналізувати та оцінити результати сумісної роботи пренатальних мультидисциплінарних консилиумів у складі фахівців з пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів та дитячих хірургів.

Об'єкт дослідження: легені плода в нормі та при вроджених вадах розвитку легень, грудної клітки та вродженій діафрагмальній килі.

Предмет дослідження: пренатальне визначення ультразвукових ознак порушень стану легень плода.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (ультразвукове дослідження, доплерометрія), інвазивні, лабораторні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше ретроспективно та проспективно визначено частку ВВР легень, грудної клітки та ВДК серед пренатально діагностованих випадків вродженої патології різних систем і органів плода у вагітних високого ризику та проведено порівняльний аналіз.

Визначено фактори ризику, особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок із пренатально діагностованими ВВР легень, ГК та ВДК у плода. Уперше сформульовано принципи пренатального обстеження плода при ВВР легень, ГК та ВДК та запропоновано нові методи УЗ-дослідження при двовимірній

біометрії легень.

Розроблено та запатентовано пренатальні ультразвукові способи оцінки стану легень плода – спосіб визначення відповідності розмірів легень терміну вагітності на основі легенево-феморального індексу (ЛФІ) та спосіб визначення ступеня гіпоплазії легень плода на основі обчислення відношення отриманого показника площі легені до показника 50-го перцентиля відповідного терміну вагітності (2 патенти на винахід та 2 – на корисну модель).

Уперше в Україні отримано гестаційні нормограми розмірів легень плода без вроджених вад на кожний тиждень фізіологічної вагітності з 12 до 37 тижня. Надано нові УЗ-критерії нормального та патологічного розвитку легень, характеристики УЗ-візуалізації при ВВР легень, ГК та діафрагмальній килі, а також особливості змін УЗ-картини в динаміці вагітності.

Уперше розроблено і впроваджено робочі класифікації для оцінки гіпоплазії легень плода на основі аналізу даних біометрії легень та розрахунку.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені в дисертаційній роботі дослідження дозволили визначити для клінічної практики групу вагітних високого ризику щодо виникнення ВВР легень, ГК та ВДК у плода на основі більшої, ніж у контрольній групі вагітних, частоти вірусних захворювань у I триместрі вагітності, носійства TORCH-інфекції (хламідійна інфекція, цитомегаловірусна, герпетична та токсоплазмоз), запальних гінекологічних захворювань та загрози переривання вагітності в I триместрі. З метою оптимізації організаційних заходів уперше науково обґрунтовано та запропоновано розподіл плодів із ВВР легень, ГК та ВДК як пацієнтів у робочі групи на основі пренатальної диспансеризації відповідно до тяжкості ураження для диференційованого ведення вагітності, пологів та своєчасної спеціалізованої допомоги новонародженим.

Простий для відтворення легенево-феморальний індекс запропоновано для скринінгових ультразвукових обстежень. При гіпоплазії легень показники ЛФІ нижчі за пороговий показник мінімального значення п'ятого перцентиля, що складає для правої легені 0,77, для лівої легені – 0,61.

Обґрунтовано необхідність та ефективність мультидисциплінарних консилиумів у складі фахівців із пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів та дитячих хірургів для визначення місця, дати госпіталізації, методу розродження (шляхом кесарського розтину для запобігання баротравми легень у випадках ВДК), а також обсягу надання спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженому.

Впровадження результатів дослідження в практичну діяльність. Розроблені та запатентовані пренатальні ультразвукові методи оцінки стану легень плода «Спосіб визначення відповідності розмірів легень плода терміну вагітності» (патент на винахід № 104531С2 від 10.02.2014 р.) та «Спосіб визначення ступеня гіпоплазії легень у плода» (патент на винахід № 106319С2 від 11.08.14 р.) здійснювали в Київському пологовому будинку № 1 (м. Київ), на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), у діагностичному відділенні КНП «Консультативно-діагностичний центр» Шевченківського району м. Києва, КЗ «Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр ім. В. Поліщука» РОР (м. Рівне), Центрі планування сім'ї обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), КЗ «Черкаський міський пологовий будинок «Центр матері та дитини» (м. Черкаси).

Особистий внесок здобувача. Планування, проведення всіх досліджень, аналіз результатів та оформлення дисертації виконано за період з 2011 до 2017 рр. Напрямок та методологічна побудова дисертаційної роботи були визначені у

співпраці з науковим керівником. Дисертантка самостійно здійснила патентно-інформаційний пошук та оцінку літературних даних. Були опрацьовані методики дослідження, проведено підбір пацієнтів основних і контрольних груп, їхнє клінічне обстеження з подальшою обробкою та аналізом індивідуальних карт. Дисертантка особисто проводила ультразвукові дослідження плодів з нормальним розвитком, у результаті розроблено гестаційні нормограми розмірів легень плода в динаміці фізіологічної вагітності. Дисертантка також брала участь у роботі мультидисциплінарних консилиумів щодо пацієнтів основної групи. За даними індивідуальних карт проведено ретроспективний та проспективний аналіз перебігу вагітності, перинатальних наслідків, результатів оперативних втручань та ефективності УЗ ПД при ВВР легень, ГК та ВДК за даними відділень медицини плода, акушерських та відділення хірургічної корекції ВВР у дітей. Описано та проаналізовано результати дослідження, проведено статистичну обробку отриманих даних. Розроблено та впроваджено патогенетично обґрунтований алгоритм пренатального обстеження, ведення вагітності й пологів при ВВР легень, ГК та ВДК у плода. Здобувачка написала та оформила текст дисертаційної роботи, розробила практичні рекомендації, підготувала до публікації наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (Київ, 2012), IV-му Міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» (Київ, 2013), конференції молодих вчених «Актуальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Київ, 2013), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013), науково-практичній конференції «Пренатальна діагностика і прекоцепційна профілактика вродженої та спадкової патології, стан і перспективи» (Львів, 2013), науково-практичній конференції «Нагальні науково-практичні питання сучасного акушерства, гінекології та перинатології, розробка і впровадження новітніх технологій» (Київ, 2013), I-му Національному конгресі «Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична та соціальна проблема XXI століття: діагностика, лікування, профілактика» (Харків, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових робіт, зокрема 6 статей у рекомендованих МОН України фахових виданнях, 1 тези у збірнику конгресу. Отримано 2 патенти на винахід та 2 патенти на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 150 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури з аналізом сучасного стану проблеми ВВР легень, ГК та ВДК у плода і перинатальних наслідків, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, містить 41 рисунок, ілюстрована 23 таблицями, які займають 35 сторінок і списку використаної літератури, який налічує 221 джерело кирилицею і латиницею обсягом 24 сторінки та додатків, що викладені на 8 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження

Для виконання завдань було обрано дизайн дисертації: когортне обсерваційне дослідження як частка мультидисциплінарного за результатами пренатальної діагностики ВВР легень, ГК і ВДК, акушерських обстежень вагітних та протоколів хірургічних операцій у новонароджених, що складався з двох етапів. Пренатальні

обстеження виконані у відділенні медицини плода ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

На I етапі (2000 – 2010 рр.) було проведено ретроспективний аналіз документації (амбулаторні картки, історії хвороб, щорічні звіти відділення медицини плода) 24119 обстежених вагітних жінок групи високого ризику, серед яких пренатально діагностовано вроджену та спадкову патологію різних органів і систем у 3329 (13,8%) плодів. Зважаючи на повторні ультразвукові огляди в динаміці вагітності, до розробки приймався заключний пренатальний діагноз. Частка ВВР легень, ГК та ВДК становила 197 (5,9%) з 3329 випадків. Проведено аналіз структури ВВР легень, ГК, ВДК та розподіл плодів як пацієнтів за робочими групами пренатального спостереження.

На II етапі (2011 – 2017 рр.) проспективних досліджень 5826 вагітним жінкам групи високого ризику було проведено первинне експертне ультразвукове обстеження, вроджена та спадкова патологія виявлена у 1363 (23,4 %) плодів. Частка вроджених вад розвитку легень, ГК та ВДК становила 108 (7,9 %) з 1363 випадків. Проведено аналіз структури ВВР легень, грудної клітки, ВДК та розподіл плодів як пацієнтів за робочими групами пренатального спостереження, як і на попередньому етапі. Частина вагітних з патологією легень у плода – 30 (33,3%) жінок – народили дітей у клініках Інституту (відділення для вагітних з ендокринною патологією та вадами розвитку плода, відділення акушерської патології та відділення для вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи). Для поглибленого проспективного дослідження були сформовані такі 5 груп відповідно до завдань і критеріїв включення до груп спостереження:

№1. Основна група – вагітні (30 зі 108) групи високого ризику з пренатально діагностованими ВВР легень, ГК та ВДК у плода, що обстежувались та народили дітей у клініках Інституту.

№2. Контрольна група – вагітні (250) з фізіологічним розвитком плода без ВВР та з нормальними показниками біометрії легень плода, які спостерігались у жіночій консультації Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Шевченківського району м. Києва й народили здорових дітей у пологових будинках м. Києва.

№3. Основна група – усі плоди як пацієнти (108) проспективного дослідження з ВВР легень, ГК та ВДК, які обстежені у відділенні медицини плода.

№4. Контрольна група складалась із двох підгруп: 4а – плоди (250) та 4б – новонароджені (250) від вагітних контрольної групи №2 з нормальними біометричними показниками, без вроджених вад розвитку, які в результаті народились здоровими.

№5. Основна група складалась із двох підгруп: 5а – плоди (30) та 5б – новонароджені (30) від вагітних основної групи №1. Більші за кількістю пацієнтів контрольні групи були створені для достовірного визначення нормограм легень плода від 12 до 37 тижня.

Пренатальні обстеження включали:

- а) ультразвукове сканування в режимах 2D, 3D та доплерометрію;
- б) інвазивні процедури (трансабдомінальна біопсія хоріону/плаценти, кордоцентез під УЗ-контролем);
- в) цитогенетичне дослідження біоптату хоріону/плаценти проводилось прямим методом (E. Flori et al., 1985; В.С. Баранов и др., 1990), а також модифікованим методом короткострокового культивування ворсин. Для культивування та фіксації лімфоцитів пуповинної крові використовувався напівмікрометод (D. Hungerford et al., 1965).

Ультразвукова пренатальна діагностика ВВР легень, грудної клітки та ВДК здійснювалась комплексно за допомогою ультразвукових діагностичних сканерів ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX з конвексними датчиками С2-6ІС частотою 2-6 МГц та об'ємними датчиками 3D2-6ЕТ частотою 2-6 МГц, а також використовувався ультразвуковий сканер TOSHIBA NEMIO XG у 2D-режимі для обстеження контрольних груп. Для цитогенетичних досліджень були використані культуральний бокс, термостат ТС-80М-2, мікроскоп „Олімпус ВХ 51”. Впроваджувались власні інноваційні способи визначення відповідності розміру легень плода терміну вагітності – ЛФІ (легенево-феморальний індекс) та визначення ступеня гіпоплазії легень для оцінки життєздатності плода (Патенти № 81184U від 25.06.2013 р., № 86337U від 25.12.2013 р., № 104531С2 від 10.02.2014 р., № 106319С2 від 11.08.2014 р.). Проводилось також зіставлення вищезазначених способів із раніше відомими методами визначення гіпоплазії легень – з легенево-краніальним (ЛКІ) та легенево-торакальним (ЛТІ) індексами. Ведення вагітності здійснювалось відповідно до рекомендацій та наказу МОЗ України (від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»). Оцінка структури та частоти пренатальної патології при УЗ-обстеженні проведена на основі реєстру кодування вад розвитку згідно з ICD – 10 – СМ-Diagnosis Codes 2019, що набув чинності з 1.10.2018 р. УЗ-дослідження проводилось за оригінальною схемою обстеження плода та провізорних органів. При ВДК у плода визначалась сторона дефекту, наявність зрушення серця в грудній порожнині (декстрокардія, екстрасіністрокардія), визначались органи черевної порожнини, що увійшли до складу кили (шлунок, селезінка, кишечник, печінка, нирки, наднирники тощо), вимірювались розміри легені, контрлатеральної до дефекту, а також розміри іпсилатеральної легені за умови її візуалізації, визначалась кількість амніотичної рідини, стан плаценти й пуповини. Також проводилась пренатальна ехокардіографія та пошук супутньої патології. Залежно від терміну вагітності призначались дати повторних обстежень. Для оцінки можливості впливу різних чинників на розвиток і формування патології легень і грудної клітки був спеціально розроблений протокол обстеження вагітних, який включав анамнестичні дані (перенесені та хронічні захворювання, наявність спадкових захворювань, вплив шкідливих факторів, акушерський та гінекологічний анамнез, дані про перебіг вагітності, ускладнення вагітності). Для визначення відповідності розмірів легень плода терміну вагітності оцінювались розміри легень плода відносно його довжини стегна. Проводилось обчислення легенево-феморального індексу (ЛФІ) правої та лівої легені, який є відношенням передньо-заднього розміру відповідної легені до довжини стегна. Обчислені індекси порівнювались із показниками нормограми, і якщо легенево-феморальний індекс був меншим за пороговий показник, встановлювався попередній діагноз гіпоплазії легень у плода. В основу визначення не тільки самої гіпоплазії легень, але й ступеня гіпоплазії для коректної оцінки виживаності плода та новонародженого покладена оцінка показника площі легені, що був отриманий при поточному ультразвуковому дослідженні, відносно показника 50-го перцентилля площі відповідного терміну вагітності. Результат обчислення відношення отриманого показника площі до показника 50-го перцентилля відповідного терміну помножувався на 100%.

Результати вимірювань легень було розподілено за гестаційним віком плода з інтервалом в один тиждень, для кожного з розмірів у всі терміни були обчислені середні показники (М), похибка середнього (m). Проведено визначення кореляції між терміном вагітності та розмірами легень плода. Проводилось поперечне сканування грудної клітки на рівні клапанів серця (чотирикамерний зріз серця):

вимірювались максимальні передньо-задній та перпендикулярний розміри правої та лівої легені, одиниця виміру – мм (Рис. 1); площі обох легенів – функцією мануального обводу (trace), одиниця виміру – см² (Рис. 2), площа грудної клітки – по зовнішньому контуру ребер, хребта та грудини на цьому ж рівні, одиниці виміру – см² (Рис. 3).



Рисунок 1.

Вимірювання передньо-заднього та перпендикулярного розмірів правої та лівої легені плода на рівні чотирикамерного зрізу серця, одиниця виміру – мм.

Рисунок 2.

Вимірювання площі обох легень плода на рівні чотирикамерного зрізу серця функцією мануального обводу (trace), одиниця виміру – см²

Рисунок 3.

Вимірювання площі грудної клітки плода на рівні чотирикамерного зрізу серця по зовнішньому контуру ребер, хребта та грудини на цьому ж рівні, одиниця виміру – см²

Згідно з отриманими результатами було розроблено робочу класифікацію ступеня гіпоплазії легень, завдяки якій визначалась подальша тактика ведення цієї вагітності: а) помірна гіпоплазія – показник від 60 до 75% (прогноз для плода сприятливий); б) гіпоплазія середньої важкості – показник від 30 до 59% (прогноз для плода сумнівний); в) тяжка гіпоплазія – показник менше 30% (прогноз для плода несприятливий).

Статистична обробка електронних індивідуальних карт проводилася за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010. Отримані в процесі дослідження результати оброблялися за допомогою пакету програм SAS. Відмінності вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Ультразвукове дослідження легень 250 плодів контрольної групи № 4а проводилось у термін від 12 до 37 тижнів вагітності. Усього виконано 797 досліджень: 250 первинних та 547 повторних, кожен плід був обстежений не менше двох, а деякі – трьох разів. Отримані дані свідчать про поступове зростання лінійних розмірів легень плодів контрольної групи № 4а зі збільшенням терміну вагітності. Кореляційний аналіз розмірів легень, ГК плода та терміну вагітності показав наявність міцного кореляційного зв'язку для всіх параметрів, показник r дорівнював 0,96 та 0,97.

З метою визначення доцільності використання ЛКІ та ЛТІ індексів при гіпоплазії легень плода було проведено їх обчислення у плодів контрольної групи № 4а та визначено характер залежності цих індексів від терміну вагітності. Було визначено збільшення ЛКІ з терміном вагітності, тому його використання для

прогнозування ступеня гіпоплазії легень за наявності різних термінів гестації плода має свої обмеження. ЛФІ в динаміці вагітності не змінювався, але розрахунки його займали більше часу, тому не використовувались для скринінгових ультразвукових обстежень. Для поліпшення діагностики гіпоплазії легень у плода і при експертних, і при скринінгових обстеженнях, а також враховуючи дані про меншу варіабельність розмірів стегнової кістки плода порівняно з розміром окружності голівки, використовувались власні патентні розробки – ЛФІ та визначення ступеня гіпоплазії легень. Результати показали, що ЛФІ був стабільним і не відрізнявся в динаміці вагітності. Розраховані показники 5-го, 50-го та 95-го процентилів для правої та лівої легені з 12 до 37 тижня вагітності та порогові показники, що складають для правої легені 0,77, для лівої легені – 0,61. В усіх випадках проводилось також вимірювання легені, контрлатеральної до сторони ураження, для визначення ступеня гіпоплазії легень на основі відношення площі легені, виміряної у плода, до середнього показника площі у відповідному гестаційному терміні. Результат помножувався на 100%. У кожному випадку було визначено нормальний розвиток легень плода при фізіологічній вагітності, оцінка стану легень у плодів із патологічним розвитком для визначення ступеня гіпоплазії легень.

Для підтвердження достовірності результатів використання запропонованих нами ЛФІ та визначення ступеня гіпоплазії легень проведено аналіз пренатального ультразвукового визначення розмірів легень, а також обчислення індексів їхньої відповідності терміну вагітності в 39 випадках: у 21 (53,8 %) плода з ізольованою ВДК та у 18 (46,2 %) плодів із КАВРЛ. Отримані дані свідчать, що при ВДК площа контрлатеральної легені значно нижча за середній гестаційний показник, легенево-феморальний індекс також у всіх випадках був нижчий за показник 5-го перцентиля для цього терміну. Для можливості стандартної оцінки ситуації незалежно від терміну вагітності, а також визначення показників ЛФІ при різних ступенях гіпоплазії легень проведено розрахунок відсотку виміряної площі легені від середнього показника для цього терміну у плодів при КАВРЛ лівої легені та ізольованій лівобічній ВДК. Визначалось також відношення площі легені, виміряної у плода, до середнього показника площі у відповідному гестаційному терміні. Результат помножувався на 100 %. Помірній гіпоплазії, за даними аналізу показників ЛФІ, при різному ступені гіпоплазії легень відповідає ЛФІ для правої легені від 0,60 до 0,77, гіпоплазії середньої важкості – ЛФІ для правої легені від 0,3 до 0,6, тяжкій гіпоплазії – ЛФІ для правої легені нижче за 0,29. Проведений аналіз показав наявність міцного кореляційного зв'язку ($r=0,83$) між показником ЛФІ та показником відсотку виміряної площі легені від середнього показника для відповідного терміну. Серед обстежених плодів у 21 випадку ізольованої лівобічної ВДК тяжка гіпоплазія правої легені була у 2 (9,5 %) плодів (показники частки наявної площі легені від нормативного показника – 17,9 % і 24,2 %, показники ЛФІ – 0,24 і 0,29). Гіпоплазія середньої важкості визначена у 12 (57,2 %) плодів (показники частки наявної площі легені від нормативного показника – від 31 % до 59 %; відповідно, ЛФІ – від 0,3 до 0,6). Помірна гіпоплазія визначена в 4 (19,0 %) випадках (показники частки наявної площі легені від нормативного показника – від 60 % до 75 %; показники, відповідно, ЛФІ – від 0,6 до 0,77). В 1 (4,8 %) випадку мало місце прогресування ступеня тяжкості гіпоплазії від середнього до тяжкого.

Показники (частка наявної площі легені від нормативного показника зменшилась з 55,2 % до 25,9%, відповідно, ЛФІ – з 0,43 до 0,31) у 2 (9,5 %) – від помірного до середнього. Відповідно визначено зниження показників частки наявної площі легені від нормативного показника. При КАВРЛ лівої легені (n=12) помірна гіпоплазія правої легені мала місце в 50 % (n = 6), середньої тяжкості – у 50 % (n = 6). Таким чином, розроблений і запропонований нами індекс обчислення відсотку вимірної площі легені від середнього значення для цього терміну є відповідним показником визначення ступеня гіпоплазії легень, а ЛФІ є надійним та простим інструментом для швидкої оцінки відповідності розміру легень терміну вагітності, який можна використовувати для оцінки ступеня гіпоплазії легень при УЗ скринінгових обстеженнях.

Ретроспективний аналіз документації показав, що за період з 2000 до 2010 рр. у відділенні медицини плода було виконано 34787 ультразвукових пренатальних обстежень 24119 вагітним жінкам групи високого ризику. Усім було проведено первинні поглиблені УЗ-дослідження, а повторні 10668 оглядів склали 30,7 % від загальної кількості обстежень і виконувались у динаміці для вирішення питань про подальшу тактику ведення вагітності й пологів. Серед 24119 вагітних виявлено 3329 (13,8%) випадків вродженої та спадкової патології різних систем і органів плода. Частка вроджених вад розвитку легень, ГК та ВДК становила 197 (5,9 %) з 3329 випадків.

Перше місце в структурі цієї патології займала вроджена діафрагмальна кила – 132 (67 %), друге – кістозно-аденоматозні вади розвитку легень – 40 (20,3 %) випадків. Також мали місце секвестрація легень – 7 (3,6 %), гідроторакс – 5 (2,5 %), бронхогенні кісти – 3 (1,5 %), пухлини та кісти заднього межистіння – 3 (1,5 %), інші вади – 7 (3,6 %) випадків. Ізольована ВДК мала місце у 86 (65,2 %) випадках, у складі МВВР – у 44 (33,3 %), при ХП на тлі МВВР – у 2 (1,5 %). Найчастіше при ВДК у складі МВВР діагностували також вроджені вади серця (ДМШП, тетрада Фалло, АВК, загальний артеріальний стовбур), вади центральної нервової системи (гідроцефалія, аненцефалія, голопрозенцефалія, спинномозкова кила), сечової системи (гідронефроз, уретерогідронефроз), вади обличчя (розщеплення верхньої губи, піднебіння) та патологію кісткової системи. Хромосомну патологію – синдром Едвардса (СЕ) – діагностовано у двох випадках при ВДК у складі МВВР. Крім того, у двох плодів при ізольованій ВДК було виявлено варіант хромосомного поліморфізму та інверсію по хромосомі 9. Лівобічна ізольована ВДК мала місце у 78 (90,7 %), правобічна – у 8 (9,3 %) плодів. При ВДК у складі МВВР лівобічна кила також траплялась частіше, ніж правобічна – у 42 (91,3 %) та 4 (8,7 %) плодів, відповідно. В одному випадку ВДК було виявлено у 1 плода з монохоріальної діамніотичної двійні.

Для оптимізації пренатальної організаційної роботи та збереження належним чином інформації про виявлені випадки вроджених вад розвитку та хромосомної патології у відділенні медицини плода було розроблено концепцію пренатальної диспансеризації плодів як пацієнтів (І.Ю. Гордієнко, 1988, 1989). Одночасно з пренатальним діагнозом вирішувалось питання про тактику ведення вагітності, пологів та постнатальне лікування новонароджених чи спостереження в подальшому у дитячих хірургів, нейрохірургів, урологів, кардіохірургів, кардіологів,

ортопедів та інших фахівців. Під час мультидисциплінарних консилиумів запрошувались необхідні спеціалісти для вибору тактики ведення вагітності, додаткових обстежень, пологів, місця та способу розродження, а також обсягу необхідної спеціалізованої допомоги новонародженому. Цю інформацію отримували також батьки майбутньої дитини. Залежно від тяжкості ВВР легень, ГК та ВДК (за наявності чи відсутності МВВР, хромосомної патології) та прогнозу виживаності плоди як пацієнти розподілялись на робочі групи для обговорення під час мультидисциплінарних консилиумів у складі акушерів-гінекологів – фахівців з пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів акушерських пологових відділень та дитячих хірургів. Представлені робочі групи:

V1 – група плодів з вітальною патологією, зокрема спадковою патологією і вродженими вадами розвитку, що не загрожують життєздатності плода (без тяжких ВВР), підлягають диспансерному спостереженню або нескладним оперативним втручанням. Прогноз для плода сприятливий. V2 – група плодів з умовно вітальною патологією, зокрема спадковою патологією і тяжкими вродженими вадами розвитку, що супроводжуються інвалідністю, потребують складних оперативних втручань, пацієнти без операції не виживають. Прогноз для плода сумнівний. Л – група плодів з летальною вродженою і спадковою патологією, летальними хромосомними аномаліями. Прогноз для плода несприятливий.

Ретроспективний аналіз показав, що переважна більшість плодів – 138 (70 %) серед 197 з ВВР легень, ГК та ВДК – входили до робочої групи V2. Групу V1 склала найменша кількість плодів – 5 (2,6 %). Плодів пренатальної диспансерної робочої групи Л з вродженими вадами розвитку, що супроводжуються високою летальністю та тяжкою інвалідністю, з несприятливим прогнозом для життя було 54 (27,4 %).

Проспективні дослідження за 2011 – 2014 рр. показали, що у відділенні медицини плода 5826 вагітним жінкам групи високого ризику було проведено первинне експертне ультразвукове дослідження. Вроджена та спадкова патологія виявлена у 1363 (23,4 %) плодів. Серед них ВВР легень, ГК та ВДК були діагностовані у 108 (7,9 %) випадках, причому 90 (83,3 %) зі 108 – ізольовані вади, а 18 (16,7 %) – у складі МВВР та МВВР з ХП. Усього було виконано 8405 УЗ-досліджень, частка повторних обстежень у динаміці вагітності склала 2579 (30,7 %). Однакова частка повторних обстежень (30,7%) у ретроспективному та проспективному дослідженнях свідчить про оптимальне планування та доцільність обстежень у динаміці для уточнення діагнозу в складних випадках.

Найчастішою патологією були ВДК (ізольована та у складі МВВР) – 58 (53,7 %) та КАВРЛ – 36 (33,3 %) випадків. Легеневу секвестрацію було виявлено у 4 (3,7 %) плодів, гідроторакс – у 3 (2,8 %), бронхогенну кісту – у 2 (1,9 %) плодів. Пренатально діагностовано також по одному випадку внутрішньоутробної пневмонії на тлі особливостей розвитку легень, кісти легені, атрезії головного бронха, аплазії легень та КАВРЛ I типу з легеневою секвестрацією – 5 (4,6 %).

Розподілення плодів, як пацієнтів, із вродженими вадами легень, грудної клітки та діафрагмальною килою за робочими групами відповідно до тяжкості патології за період 2011 – 2014 рр. представлено в таблиці.

Розподілення плодів, як пацієнтів, з вродженими вадами легень, грудної клітки та діафрагмальною килою в робочі групи, відповідно тяжкості патології, за період 2011- 2014 рр.

ВВР легень, органів грудної клітки та ВДК, абс. ч.:	Кількість плодів у групах			
	В 1	В 2	Л	Усього
	4	84	20	108
- діафрагмальна кила ізольована	-	41	-	41
- діафрагмальна кила у складі МВВР	-	-	12	12
- діафрагмальна кила у складі МВВР із ХП	-	-	5	5
- КАВРЛ I типу	-	7	-	7
- КАВРЛ II типу	-	6	-	6
- КАВРЛ II – III типу	-	2	-	2
- КАВРЛ III типу	-	20	-	20
- КАВРЛ I типу з легеневою секвестрацією	-	1	-	1
- легенева секвестрація	-	4	-	4
- гідроторакс	3	-	-	3
- бронхогенна кіста	-	2	-	2
- бронхогенна кіста у складі МВВР із ХП			1	1
- внутрішньоутробна пневмонія на фоні особливостей розвитку легень	1	-	-	1
- кіста легені	-	1	-	1
- атрезія головного бронха	-	-	1	1
- аплазія легень	-	-	1	1

Аналіз показав, що переважна більшість плодів – 84 (77,7 %) зі 108 з ВВР легень, грудної клітки та ВДК – входили до робочої групи В2, що, порівняно з ретроспективним аналізом, – 138 (70,0 %) випадків – не виявило достовірної різниці, $p > 0,05$. Прогноз для їхнього життя був сумнівний, у деяких випадках ближче до сприятливого чи до несприятливого, поліпшувався завдяки постнатальній ургентній спеціалізованій допомозі, що включала хірургічні втручання та інтенсивні реанімаційні заходи. До групи В1 ввійшла найменша кількість плодів – 4 (3,6 %), при ретроспективному аналізі – 5 (2,6 %), $p > 0,05$, з мінімальними проявами патології та сприятливим прогнозом для життя, але за умови інтенсивного лікування у відділеннях реанімації. Плодів пренатальної диспансерної робочої групи Л із вродженими вадами розвитку, що супроводжуються високою летальністю та тяжкою інвалідністю, з несприятливим прогнозом для життя було 20 (18,5 %) серед 108: ВДК у складі МВВР – 12 випадків, ВДК з МВВР та ХП – 5, бронхогенна кіста у складі МВВР з ХП – 1, а також атрезія головного бронха – 1 та аплазія легень – 1 випадок. Ретроспективно в пренатальній робочій групі Л було 54 (27,4 %) плоди, у зіставленні $p > 0,05$. Вагітні з наявними летальними вродженими вадами у плода також потребували своєчасного ретельного обстеження з метою коректної оцінки прогнозу виживаності плода. На мультидисциплінарних консилиумах до 21 – 22 тижня вагітності при летальних аномаліях у плода обговорювалось питання про доцільність збереження вагітності. З пацієнткою та її рідними обов'язково проводились інформативні бесіди щодо встановленого діагнозу й подальших перспектив для плода та новонародженого. Кожна сім'я мала інформований вибір. Велика увага приділялась проблемам біоетики. Пацієнткам було рекомендовано звертатися з висновками консилиуму в медичні установи за місцем проживання для

вирішення питання спеціальними комісіями про подальше ведення вагітності згідно з наказом МОЗ № 423 від 24.05.2013 р. Якщо термін гестації перевищував 22 тижні, вагітні спостерігалися в перинатальних центрах за місцем проживання до розродження відповідно до акушерської ситуації.

Аналіз результатів проспективного (2011 – 2014 рр.) дослідження, порівняно з ретроспективним (2000 – 2010 рр.), виявив, що частка пренатально діагностованої за розробленим нами алгоритмом вродженої та спадкової патології плода у вагітних високого ризику зроста майже вдвічі – з 13,8 % до 23,4 % ($p < 0,001$). Зокрема, збільшилась частка ВВР легень, ГК та ВДК серед інших вад з 5,9 % до 7,9 % ($p < 0,001$). Достовірної різниці відносно розподілу плодів як пацієнтів на 3 робочі групи відповідно до тяжкості стану не знайдено: В1 – 3,6 % та 2,6 %, В2 – 77,7 % та 70,0 %, Л – 18,5 % та 27,4 %, скрізь $p > 0,05$, що може свідчити про доцільність і коректність пренатальної диспансеризації. Водночас, майже чверть від обстежених плодів входила до групи Л. Це підтверджує той факт, що вроджені вади легень, ГК та ВДК є важкими аномаліями з високою летальністю, за місцем проживання пренатально діагностуються пізно, нерідко після народження дитини, і частка їх із часом не зменшується. Це потребує подальших розробок критеріїв стану плода з ВВР легень, ГК та ВДК, що несумісні з життям.

Вагітним за наявності плодів, що розподілені за робочими групами В1 та В2 відповідно до критеріїв пренатальної диспансеризації, проводилось подальше обстеження, на мультидисциплінарних консилиумах розроблялись заходи щодо диференційованого підходу до ведення вагітності, пологів, вибору обсягу спеціалізованої допомоги новонародженим залежно від стану легень плода та його прогнозу виживаності. Оптимальною була програма розродження в установах вищого рівня, де у складі багатoproфільних акушерських клінік є високоспеціалізоване відділення хірургічної корекції вроджених вад у дітей, як у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Перевага такої робочої системи – можливість вчасної пренатальної діагностики, швидка організація високоспеціалізованих мультидисциплінарних консилиумів, безпосередній контакт профільних спеціалістів із сім'єю для обговорення ситуації, що виникла. Вклад кожного фахівця в загальну справу сприяє поліпшенню перинатальних результатів.

Аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плодів та новонароджених із ВВР легень, ГК та ВДК в основних та контрольних групах виявив суттєві розбіжності. Вік жінок, що народили дітей із ВВР легень, ГК і ВДК, коливався від 16 до 38 років. Визначено достовірне зростання частки вагітних до 19 років – 2 (6,7 %), порівняно з контрольною групою – 2 (0,8 %), відповідно ($p < 0,05$). Вагома частка вагітних основної групи №1 – 11 (36,7 %) жінок – мали екстрагенітальні захворювання, порівняно з контролем – 33 (13,2 %) ($p < 0,05$). Частішими були патологія шлунково-кишкового тракту: хронічний холецистит та хронічний панкреатит у 5 (16,7 %), у 2 (6,7 %) жінок у поєднанні з хронічним пієлонефритом, у 3 (10 %) вагітних спостерігались хронічні захворювання ШКТ в поєднанні з ожирінням, у 3 (10 %) випадках діагностовано захворювання щитоподібної залози зі збереженням функції. Інфекційні та запальні захворювання, носійство TORCH-інфекцій діагностувались у 18 (60 %) вагітних основної групи і тільки у 43 (17,2 %) у контролі ($p < 0,05$). Пієлонефрит був у 4 (13,3 %) вагітних, у 2 (6,7 %) випадках – як загострення хронічного захворювання, в 1 (3,3 %) випадку з проведенням стентування нирок, у 2 (6,7 %) випадках уперше діагностований під час вагітності. На ГРВІ, зокрема і грип, під час вагітності хворіли 10 (33,3 %) жінок. Перенесли ГРВІ в I та II триместрах вагітності з підвищенням температури й без нього – 9 (30 %) жінок. Серед вагітних основної групи 4 (13,3 %) жінки мали носійство і загострення TORCH-інфекції під час вагітності. При цьому спостерігались по 1 випадку цитомегаловірусної (3,3 %),

герпетичної (3,3 %), хламідійної (3,3%) інфекцій та токсоплазмозу (3,3 %).

Встановлено обтяжений гінекологічний анамнез у 11 (36,7 %) вагітних основної групи та у 23 (9,2 %) у контролі ($p < 0,05$). В основній групі відзначались запальні гінекологічні захворювання у 11 (36,7 %) жінок, зокрема хронічні сальпінгофорити в 6 (20 %) випадках, запальні захворювання шийки матки – у 5 (16,7 %) вагітних, порушення менструального циклу в 1 (3,0 %) випадку. Проходили лікування з приводу безпліддя 2 (6,7 %) жінки основної групи, 1 (3,3 %) жінка перенесла гінекологічну операцію. В основній групі було більше першовагітних – 17 (56,7 %), у контролі – 102 (40,8%), $p < 0,05$.

Привертає увагу високий рівень перинатальних втрат в анамнезі жінок основної групи. Частота самовільних викиднів більш ніж у 2 рази вища порівняно з контролем: у 7 (23,3 %) жінок проти 22 (8,8 %), $p < 0,05$. Частота штучних абортів в анамнезі також була вищою серед жінок основної групи: у 9 (30,0 %) жінок проти 24 (9,6 %), $p < 0,05$. При цьому більшість втрат в основній групі спостерігалась у першій вагітності: у 7 (23,3 %) жінок були самовільні викидні та завмерлі вагітності, а у 4 (13,4 %) жінок – штучне переривання вагітності.

Аналіз перебігу вагітності у жінок основної групи показав ускладнення у 17 (56,7 %) вагітних. Загроза переривання вагітності визначена у 9 (30 %) вагітних основної групи, та у 74 (29,6 %) випадках у контрольній групі. Але при проведенні аналізу за термінами виникнення загрози переривання вагітності виявлена достовірна різниця: в основній групі у всіх жінок загроза переривання вагітності виникла в I триместрі: 9 (30 %) вагітних, а в контрольній тільки у 23 (9,2 %, $p < 0,01$). Фетоплацентарна недостатність діагностована у 8 (26,7 %) вагітних основної групи. Порушення матково-плацентарного кровотоку є однією з причин внутрішньоутробної гіпоксії та ЗВУР, які можуть бути наслідком патологічних процесів у системі мати – плацента – плід. Внутрішньоутробна гіпоксія діагностована у 7 (23,3 %) плодів із ВВР легень, ГК та ВДК, ЗВУР – у 4 (13,3 %) плодів. Порівняно з контрольною групою: фетоплацентарна недостатність у 17 (6,8 %) плодів і гіпоксія у 17 (6,8 %) плодів (різниця достовірна, $p < 0,05$). Оцінка кількості АР є важливим чинником не тільки для вагітної, але й у визначенні стану плода з ВВР легень, ГК та ВДК. Багатоводдя було виявлено у 10 (33,3 %) плодів основної і у 4 (1,6 %) плодів контрольної групи ($p < 0,05$). Це може бути також пов'язано з більш частим виявленням у жінок основної групи інфекції, яку розглядають як одну з причин виникнення ВВР. Маловоддя спостерігалось в 2 (6,7 %) випадках і є несприятливою ознакою для подальшого виживання плодів (2 летальні випадки).

ВВР легень, ГК і ВДК пренатально були встановлені у всіх 30 (100 %) плодів № 5а групи в різні терміни вагітності, до 20 – 22 тижня гестації в 7 (23,3 %) випадках. Найчастіше відзначалась діафрагмальна кила – 24 (80 %) випадки (з них у 1 плода асоційована з ВВС), кістозно-аденоматозна вада розвитку легень – 3 (10 %), по 1 випадку екстралобарної секвестрації, кісти легені й гіпоплазії легень і грудної клітки у плода у складі МВВР. У жінок основної групи №1 пологи відбулись в терміни 33 – 40 тижнів гестації: у 3 (10 %) жінок – до 37 тижнів, у 3 (10 %) – у 37 – 38 тижнів, у 24 (80 %) – у 39 – 40 тижнів. Тривалість I періоду пологів складала від 3 до 10 годин, II періоду – від 20 до 55 хв., III періоду – від 5 до 35 хвилин. Тривалість безводного проміжку коливалась від 20 хв. до 38 год. 39 хв. Розродження проведено шляхом операції кесарського розтину у 16 (53,3 %) жінок основної групи №1, у контрольній групі №2 – у 31 (12,4 %) випадку ($p < 0,05$). Слід зазначити, що розродження шляхом кесарського розтину є стандартом плану ведення пологів при вродженій діафрагмальній килі за умови сприятливих результатів вимірювання легенів плода. Пологи у жінок з ВВР плода проходили з ускладненнями, найчастішими з яких були передчасний вилив навколоплодових вод у 11 (33 %)

вагітних з інфікуванням та хронічним запаленням в анамнезі, водночас у контролі – 24 (8,8 %), $p < 0,05$. Сідничне передлежання траплялось у 2 (6,6 %) вагітних в основній групі і у 5 (2 %) у контрольній.

Розподіл новонароджених із ВВР легень, ГК та ВДК за масою тіла показав, що серед дітей з ВВР менший відсоток тих, що народились з нормальною масою тіла (3000 – 3449 г) – 11 (33 %) дітей проти 95 (38,0 %) у контрольній групі ($p < 0,05$) та більший з малою масою (до 2500 г) – 5 (16,6 %) новонароджених (у контрольній групі 10 (4 %)). З великою масою (більше 4000 г) – 2 (6,7 %) новонароджених проти 48 (19,2 %) у контрольній групі ($p < 0,05$). Новонароджені основної групи № 5б мали прояви дихальної недостатності різного ступеня в 100 %. При екстралобарній секвестрації, кісті легень та регресі КАВРЛ діагностувалась дихальна недостатність помірного ступеня, при діафрагмальних килах та КАВРЛ – дихальна недостатність III ст., асфіксія важкого ступеня. Це, своєю чергою, призвело до перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Важкість проявів залежала від ступеня дихальної недостатності й асфіксії з формуванням множинних синдромів: синдрому м'язової гіпотонії, синдрому гіперзбудженості та синдрому рухових порушень. Одразу після народження всі немовлята перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених.

В основній групі №5б народились 15 (50 %) хлопчиків та 15 (50 %) дівчаток живими, але більшість дітей перебувала в тяжкому стані й отримала оцінку за шкалою Апгар на 1 хвилині: 4 – 6 балів у 14 (46,7 %) дітей, менше 4 балів теж у 14 (46,7 %) дітей, лише 2 (6,6 %) новонароджених отримали оцінку більше 6 балів. Водночас, у контрольній групі №4б лише 11 (4,4 %) дітей отримали при народженні оцінку за шкалою Апгар менше за 7 балів. Переважній більшості новонароджених основної групи №5б – 28 (93,3 %) з 30 – планувалось оперативне втручання: у 24 випадках – з приводу вродженої діафрагмальної кили, у 2 випадках – КАВРЛ I – II та III типів, в 1 випадку з приводу екстралобарної секвестрації та в 1 – кісти легень. Оперативне лікування не планувалось в 1 випадку при регресі змін у легенях при КАВРЛ, а також в 1 випадку гіпоплазії легень і грудної клітки у складі МВВР з екстралобарною секвестрацією ($n=1$), кістою легень ($n=1$), КАВРЛ I – II типу ($n=1$) та регресі КАВРЛ ($n=1$), обтяженими вродженою пневмонією, у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених була проведена антибактеріальна терапія на тлі відповідного обсягу необхідних УЗ та рентген-обстежень, зокрема консультації невролога та дитячого хірурга. У результаті новонародженим з екстралобарною секвестрацією та кістою легень у поєднанні з вродженою пневмонією за умови проведення необхідної терапії визначено подальшу тактику спостереження та віддалено терміни оперативного втручання. Немовлята перебували на грудному вигодовуванні, у задовільному стані виписані додому. Народились у вкрай важкому стані й померли у відділенні реанімації та інтенсивної терапії без оперативного втручання 2 новонароджених з МВВР: у одного – гіпоплазія легень і грудної клітки, синдром Денді-Уокера та патологія сечової системи, у другого – лівобічна ВДК, ВВС (помірна гіпоплазія лівого шлуночка) та незавершений поворот кишечника. Інші 24 новонароджені (23 – з ВДК та 1 – із КАВРЛ III типу) перебували у важкому стані, були переведені в реанімаційне відділення хірургічної корекції ВВР у дітей. Троє новонароджених померли в реанімаційному відділенні без операції (1 – із правобічною ВДК, 2 – з лівобічною ВДК). Решті проведено оперативне втручання з приводу ВДК (20 новонароджених) та з приводу КАВРЛ (1 новонароджений). У післяопераційному періоді померли 3 новонароджені, прооперовані з приводу ВДК. Про тяжкість вродженої патології легень та ВДК свідчить той факт, що всього без оперативного втручання та після операції померло 8 з 30 немовлят групи №5б, показник загальної смертності новонароджених із ВВР легень та ВДК склав 26,7 % (8/30) проти 0% у контрольній,

виживаність становила 73,3 %. Післяопераційна летальність при ВВР легень була 14,3 % (3/21), а при ВДК (3/20) склала 15 %, виживаність – 85 %, що відповідає рівню найкращих показників у клініках європейських країн. Результати вищенаведених досліджень свідчать про тяжкість вродженої патології легень, ГК та ВДК у плодів та новонароджених, а вагітні жінки складають групу високого перинатального ризику.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз результатів проспективного (2011 – 2014 рр.) дослідження, порівняно з ретроспективним (2000 – 2010 рр.), показав, що частка пренатально діагностованої у відділенні медицини плода вродженої та спадкової патології у вагітних високого ризику зростає майже вдвічі – з 13,8 % до 23,4 % ($p < 0,001$). Зокрема, збільшилась частка ВВР легень, ГК та ВДК серед інших вад з 5,9 % до 7,9 % ($p < 0,001$). Водночас, достовірної різниці відносно розподілу плодів як пацієнтів на 3 робочі групи відповідно до тяжкості стану не знайдено: В1 – 3,6 % та 2,6 %, В2 – 77,7 % та 70,0 %, Л – 18,5 % та 27,4 %, скрізь $p > 0,05$, що може свідчити про доцільність і коректність пренатальної диспансеризації.

2. Факторами ризику виникнення ВВР легень, грудної клітки та діафрагмальної кири можуть бути інфекційні захворювання: вірусні (перенесені ГРВІ та грип на ранніх термінах вагітності у 33 % вагітних жінок основної групи проти 12,0 % – у контрольній групі ($p < 0,05$), у 13,3 % жінок основної групи – носійство TORCH-інфекції (хламідійна інфекція, цитомегаловірусна, герпетична інфекція та токсоплазмоз) проти 2,8 % у контрольній ($p < 0,05$); запальні гінекологічні захворювання (хронічні аднексити, запальні захворювання шийки матки) – у 36,7 % жінок основної групи проти 9,2 % ($p < 0,05$); загроза переривання вагітності в I триместрі вагітності у 30 % вагітних проти 9,2% в контролі ($p < 0,05$).

3. Розроблено та впроваджено власні способи визначення відповідності розміру легень плода терміну вагітності – легенево-феморальний індекс та визначення ступеня гіпоплазії легень для оцінки життєздатності плода, інноваційність яких підтверджена 2-ма патентами на винахід та 2-ма – на корисну модель. У результаті запропоновано робочу класифікацію ступеня гіпоплазії легень, завдяки якій визначалась подальша тактика ведення цієї вагітності: а) помірна гіпоплазія – показник від 60 до 75 % (прогноз сприятливий); б) гіпоплазія середньої важкості – показник від 30 до 59 % (прогноз сумнівний); в) тяжка гіпоплазія – показник, менший за 30 % (прогноз несприятливий).

4. Згідно із запропонованими новими критеріями, у проспективному дослідженні серед пренатально діагностованих 108 випадків ВВР легень, ГК та ВДК найчастішою патологією були ВДК (ізольована та у складі МВВР) – 58 (53,7 %) та КАВРЛ – 36 (33,3 %) випадків. Легенева секвестрація траплялась у 4 (3,7 %) плодів, гідроторакс – у 3 (2,8 %), бронхогенна кіста – у 2 (1,9 %) плодів. Пренатально діагностовано також по одному випадку внутрішньоутробної пневмонії на тлі особливостей розвитку легень, кісти легені, атрезії головного бронха, аплазії легень та КАВРЛ I типу з легеневою секвестрацією – 5 (4,6 %).

5. На підставі комплексного дослідження стану легень плода, визначення їх гіпоплазії та тяжкості ураження оцінена виживаність плодів при ВДК та КАВРЛ: серед 21 випадку ізольованої лівобічної ВДК тяжка гіпоплазія правої легені була у 2 (9,5 %) плодів, середньої тяжкості – у 12 (57,2 %) плодів, помірна – у 4 (19,0 %) випадках; в 1 (4,8 %) випадку мало місце прогресування ступеня тяжкості гіпоплазії від середнього до тяжкого ступеня. При КАВРЛ лівої легені ($n = 12$) помірна гіпоплазія правої легені мала місце в 50 % ($n = 6$), середньої тяжкості – також у 50 % ($n = 6$).

6. Алгоритм пренатального обстеження плодів як пацієнтів із ВВР легень, грудної клітки та діафрагмальною кілою розпочинається з розподілення на робочі групи пренатальної диспансеризації перед мультидисциплінарними консилиумами: В1 – група плодів із вітальною патологією, прогноз сприятливий; В2 – група плодів з умовно вітальною патологією, прогноз сумнівний; Л – група плодів з летальною патологією, прогноз несприятливий. Плоди груп В1 підлягають консервативному чи оперативному лікуванню; В2 – оперативному лікуванню, якщо прогноз ближчий до сприятливого; Л – розглядається питання про доцільність збереження вагітності.

7. На основі результатів роботи мультидисциплінарних консилиумів розроблено тактику ведення вагітності та пологів відповідно до ступеня гіпоплазії легень у плодів.

8. Проаналізовано та оцінено результати сумісної ефективної роботи пренатальних мультидисциплінарних консилиумів у складі фахівців з пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів та дитячих хірургів, завдяки кваліфікації яких і впровадженню власних інноваційних розробок у новонароджених з однією з найтяжчих вроджених патологій – ВДК – післяопераційна летальність у клініці знизилась з 44,4 % до 15 % і відповідає показникам кращих європейських клінік.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Групу високого ризику з виникнення ВВР легень, грудної клітки та діафрагми у плода складають вагітні з перенесеними вірусними захворюваннями в І триместрі вагітності, носійством TORCH-інфекції (хламідійна інфекція, цитомегаловірусна, герпетична інфекція та токсоплазмоз), запальними гінекологічними захворюваннями; загрозою переривання вагітності в І триместрі вагітності.

2. Легенево-феморальний індекс (ЛФІ), який є відношенням передньо-заднього розміру відповідної легені до довжини стегна, рекомендований для скринінгових УЗ-досліджень для визначення гіпоплазії легень плода у вагітних групи високого ризику. При підозрі на гіпоплазію легень плода вагітна скеровується в установу вищого рівня для вирішення питання про ведення вагітності, пологів та обсяг спеціалізованої допомоги новонародженому.

3. Ультразвукове дослідження вагітних групи високого ризику необхідно проводити в терміни 11 – 13, 18 – 20 тижнів, при встановленні ВВР легень, грудної клітки та діафрагми обов'язковим є скеровування вагітної в діагностичний центр IV рівня для уточнення діагнозу, ступеня важкості вади розвитку та вирішення питання про терміни подальших обстежень.

4. З метою поліпшення перинатальних показників необхідно дотримуватись принципів комплексної пренатальної диспансеризації плодів при ВВР легень, грудної клітки та ВДК, що включає УЗ-обстеження, облік та динамічне спостереження плодів, вибір місця та методу розродження, надання необхідної спеціалізованої допомоги новонародженим.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гордієнко І.Ю., Гребініченко Г.О., Тарапурова О.М., Слепов О.К., Нідельчук О.В., Весельський В.Л., Величко А.В., Носко А.О. Комплексна ультразвукова біометрія легенів плода. *Здоров'є жінчини*. 2013. № 6. С. 139–143. *Здобувачем самостійно проведено ультразвукове обстеження вагітних контрольної групи, аналіз та обробка даних.*

2. Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М., Гребініченко Г.О., Весельський В.Л., Нідельчук О.В., Носко А.О. Аналіз частоти і структури вродженої патології легенів,

грудної клітки та діафрагми у плодів від вагітних групи високого ризику. *Перинаталогія і педіатрія*. 2013. № 3. С. 5–8. *Здобувачем самостійно проведено аналіз документації та математична обробка даних.*

3. Гордієнко І.Ю., Гребініченко Г.О., Слепов О.К., Весельський В.Л., Тарапурова О.М., Нідельчук О.В., Носко А.О. Новий легенево-феморальний індекс в пренатальній діагностиці гіпоплазії легенів у плода. *Здоров'я жінчини*. 2013. № 9. С. 143–146. *Здобувачем самостійно проведено аналіз літературних джерел, первинна розробка висновків.*

4. Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М., Гребініченко Г.О., Весельський В.Л., Нідельчук О.В., Носко А.О. Визначення ступеня гіпоплазії легень у плода при двовимірному ультразвуковому дослідженні. *Перинаталогія і педіатрія*. 2014. №3. С. 5–8. *Здобувачем самостійно проведено двовимірне ультразвукове обстеження вагітних контрольної групи, аналіз наукової літератури.*

5. Гордієнко І.Ю., Весельський В.Л., Тарапурова О.М., Гребініченко Г.О., Величко А.В., Носко А.О., Нідельчук О.В. Об'ємні ультразвукові зображення в комплексній пренатальній діагностиці стану легенів у плода. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. № 1–2. С. 95–98. *Здобувачем самостійно проведено аналіз документації, первинне формування висновків.*

6. Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М., Гребініченко Г.О., Величко А.В., Носко А.О., Нідельчук О.В. Комплексна пренатальна діагностика патології легенів у плода. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України: Матеріали II медичного конгресу (16 – 19 квіт. 2013, Київ)*. *Здобувачем самостійно проведено клінічне спостереження, аналіз отриманих даних.*

7. Нідельчук О.В., Авраменко Т.В., Гордієнко І.Ю., Гребініченко Г.О. Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з пренатально діагностованими вродженими вадами розвитку легень і грудної клітки у плода. *Здоров'я жінчини*. 2018. №9(135). С. 54–58. *Здобувачем самостійно обрано тему, дібрано та опрацьовано документацію, первинне формування висновків.*

8. Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М., Слепов О.К., Гребініченко Г.О., Нідельчук О.В., Носко А.О. Спосіб визначення відповідності розмірів легенів плода терміну вагітності. Патент на корисну модель України № 81184U. 2013 черв. 25.

9. Гордієнко І.Ю., Гребініченко Г.О., Тарапурова О.М., Слепов О.К., Весельський В.Л., Нідельчук О.В., Величко А.В., Пономаренко О.П. Спосіб визначення ступеня гіпоплазії легенів у плода. Патент на корисну модель України № 86337U. 2013 груд. 12.

10. Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М., Слепов О.К., Гребініченко Г.О., Нідельчук О.В., Носко А.О. Спосіб визначення відповідності розмірів легенів плода терміну вагітності. Патент на винахід України №104531С2. 2014. лют. 02.

11. Гордієнко І.Ю., Гребініченко Г.О., Тарапурова О.М., Слепов О.К., Весельський В.Л., Нідельчук О.В., Величко А.В., Пономаренко О.П. Спосіб визначення ступеня гіпоплазії легенів у плода. Патент на винахід України №106319С2. 2014 лист. 08.

АНОТАЦІЯ

Нідельчук О. В. Оптимізація пренатальної діагностики, ведення вагітності і пологів при вроджених вадах розвитку легень та діафрагмальній килі у плода. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». – Київ, 2019.

Дисертацію присвячено розробці та впровадженню інноваційних способів пренатальної діагностики, ведення вагітності і пологів при вроджених вадах розвитку (ВВР) легень, грудної клітки (ГК) та вродженій діафрагмальній килі (ВДК) у плода для зниження смертності, захворюваності та інвалідності при цій патології. Визначено фактори ризику, особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок з пренатально діагностованими ВВР легень, ГК та ВДК у плода. Розроблено та запатентовано пренатальні ультразвукові способи оцінки стану легень плода – спосіб визначення відповідності розмірів легень терміну вагітності на основі легенево-феморального індексу (ЛФІ) та спосіб визначення ступеня гіпоплазії легень плода. Уперше розроблено та впроваджено робочі класифікації для оцінки гіпоплазії легень плода на основі аналізу даних біометрії легень та розрахунку індексів відповідності терміну гестації при вродженій діафрагмальній килі (ВДК). Отримано гестаційні нормограми розмірів легень плода без вроджених вад на кожний тиждень фізіологічної вагітності з 12 до 37 тижня. Визначено нові УЗ-критерії нормального та патологічного розвитку легень, характеристики УЗ-візуалізації при ВВР легень, грудної клітки та ВДК, а також особливості змін УЗ-картини в динаміці вагітності. З метою оптимізації організаційних заходів уперше обґрунтовано та запропоновано розподіл плодів з ВВР легень, ГК та ВДК як пацієнтів у робочі групи на основі пренатальної диспансеризації відповідно до тяжкості ураження для диференційованого ведення вагітності, пологів та своєчасної спеціалізованої допомоги новонародженим. Доведено ефективність пренатальних мультидисциплінарних консилиумів за наявності у плодів ВВР легень, грудної клітки та ВДК. Проведено порівняльний аналіз результатів проспективних та ретроспективних досліджень.

Ключові слова: вроджені вади розвитку легень, діафрагмальна кила, гіпоплазія легень, пренатальна діагностика, нові індекси, вагітність, пологи.

АННОТАЦІЯ

Нидельчук О.В. Оптимизация пренатальной диагностики, ведения беременности и родов при врожденных пороках развития легких и диафрагмальной грыже у плода. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». – Киев, 2019.

Диссертация посвящена разработке и внедрению инновационных способов пренатальной диагностики, ведения беременности и родов при врожденных пороках развития (ВВР) легких, грудной клетки (ГК) и врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ) у плода для снижения смертности, заболеваемости и инвалидности при данной патологии. Впервые ретроспективно и проспективно определена доля ВВР легких, грудной клетки и ВДГ среди пренатально диагностированных случаев врожденной патологии различных систем и органов плода у беременных высокого риска и проведен сравнительный анализ. Выявлены факторы риска, особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с пренатально диагностированными ВВР легких, ГК и ВДГ у плода. Сформулированы принципы пренатального обследования плода при ВВР легких, ГК и ВДК. Разработаны и запатентованы пренатальные ультразвуковые способы оценки состояния легких плода - способ определения соответствия размеров легких сроку беременности на основе лёгочно-феморального индекса (ЛФИ) и способ определения степени гипоплазии легких плода (2 патента на изобретение и 2 на полезную модель). В результате предложена пренатальная рабочая классификация степени гипоплазии легких, благодаря которой определялась дальнейшая тактика ведения данной

беременности: а) умеренная гипоплазия - показатель от 60 до 75% (прогноз благоприятный) б) гипоплазия средней тяжести - показатель от 30 до 59% (прогноз сомнительный в) тяжелая гипоплазия - показатель меньше 30% (прогноз неблагоприятный). Получены гестационные нормограммы размеров легких плода без врожденных пороков на каждую от 12 до 37 недель физиологической беременности. Представлены новые УЗ критерии нормального и патологического развития легких плода, характеристики УЗ визуализации при ВПР легких, ГК и диафрагмальной грыже, а также особенности изменений УЗ картины в динамике беременности.

С целью оптимизации организационных мероприятий впервые обосновано и предложено распределение плодов с ВПР легких, ГК и ВДГ, как пациентов, в рабочие группы на основе пренатальной диспансеризации в соответствии с тяжестью поражения лёгких, наличия или отсутствия сопутствующей патологии (множественных пороков развития, хромосомных аномалий) и прогнозу выживания для дифференцированного ведения беременности, родов и своевременной специализированной помощи новорожденным. Представлены следующие рабочие группы: В1, В2 и Л.

В1 - группа плодов с витальной патологией, а именно: врожденные пороки развития, не угрожающие жизнеспособности плода, подлежат диспансерному наблюдению или несложным оперативным вмешательствам. Прогноз для плода благоприятный. В2 - группа плодов с условно витальной патологией: наследственные заболевания и тяжелые врожденные пороки развития, сопровождающиеся инвалидностью, требующие сложных оперативных вмешательств, пациенты без операции не выживают. Прогноз для плода сомнительный. Л - группа плодов с летальной врожденной и наследственной патологией, летальными хромосомными аномалиями. Прогноз для плода неблагоприятный.

Научно обоснована и доказана необходимость и эффективность мультидисциплинарных консилиумов в составе специалистов по пренатальной диагностике, акушеров-гинекологов и детских хирургов для определения места, даты госпитализации, метода родоразрешения (например, путем кесарева сечения для предотвращения баротравмы легких в случаях ВДГ), а также объема оказания специализированной хирургической помощи новорожденному.

Ключевые слова: врожденные пороки развития легких, диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких, пренатальная диагностика, новые индексы, беременность, роды.

ANNOTATION

Nidelchuk O. V. Optimization of prenatal diagnosis, pregnancy and delivery at birth defects of the lungs and congenital diaphragmatic hernia in the fetus. – Manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – State Establishment «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.Lukyanova of the Medical-Sciences-of-Ukraine». -Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the development and implementation of innovative methods of prenatal diagnosis, management of pregnancy and delivery at congenital malformations (CM) of the lungs and congenital diaphragmatic hernia (CDH) in the fetus, to reduce mortality, morbidity and disability from this pathology. The risk factors, peculiarities of the course of the pregnancy, childbirth and the state of newborns in women with prenatally diagnosed CM of the lungs and CDH in the fetus are determined. Developed and patented prenatal ultrasound methods for assessing the state of fetal lungs: a method for determining the fitting of lung dimensions to the age of gestation based on

pulmonary-femoral index (PFI) and a method for determining the degree of fetal pulmonary hypoplasia. First developed and implemented working classifications for the evaluation of the fetal lung hypoplasia based on the analysis of lung biometrics data and the calculation of gestational compliance indices at CM of the lungs and CDH. The gestational normograms of fetal lung size without birth defects for each week of physiological pregnancy from 12 to 37 weeks have been obtained. The new ultrasound criteria for normal and pathological development of lungs, the characteristics of ultrasound imaging in pattern in the dynamics of pregnancy are presented. The efficiency of prenatal multidisciplinary consultation is proved in the presence of congenital anomalies of lung and CDH. A comparative analysis of the results of retrospective and prospective studies has revealed.

Key words: congenital malformations of the lungs, congenital diaphragmatic hernia, hypoplasia of the lungs, prenatal diagnosis, new indices, pregnancy, childbirth.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Абс. ч. – абсолютне число
 АІ – амніотичний індекс
 ВВР – вроджені вади розвитку
 ВВС – вроджені вади серця
 ВДК – вроджена діафрагмальна кила
 ГК – грудна клітка
 КАВРЛ – кістозно-аденоматозна вада розвитку легені
 ЛФІ – легенево-феморальний індекс
 МВВР – множинні вроджені вади розвитку
 ПД – пренатальна діагностика
 ГРВІ - гострі респіраторні вірусні інфекції
 СС- сечова система
 ССС – серцево-судинна система
 УЗД – ультразвукова діагностика
 УЗО – ультразвукове обстеження
 ХА – хромосомні аномалії
 ЦНС – центральна нервова система
 ШКТ – шлунково-кишковий тракт
 ЛКІ - легенево-краніальний індекс
 ЛТІ - легенево-торакальний індекс
 ЛФІ – легенево-феморальний індекс
 М - середній показник
 m - похибка середнього
 n – кількість
 3D – тривимірний

Підписано до друку 25.02.2019 р. Формат 60x84/16
Папір офсетний. Друк цифровий.
Обсяг 0,9 ум. - друк. арк. Тираж 100 прим. Замовлення № 619

Видавництво УкрДГРІ
Р. с. серія ДК № 182 від 18.09.2000 р.
04114, м. Київ-114, вул. Автозаводська, 78а

Адреса редакції та п/п: інформаційно-видавничий відділ УкрДГРІ
04114, м. Київ-114, вул. Автозаводська, 78а
тел.: 206-35-18; тел./факс: 432-35-22
E-mail: mru@ukrdgri.gov.ua