



УДК 618.3/5-007-056.7-073

В. В. Артьоменко

ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ І ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕХОГРАФІЇ ТА БІОХІМІЧНОГО СКРИНІНГУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3/5-007-056.7-073

В. В. Артеменко

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭХОГРАФИИ И БИОХИ- МИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ультразвуковые маркеры занимают ведущее место в ранней диагностике врожденных пороков развития и хромосомных аномалий. При проведении анализа структуры ультразвуковых маркеров в 1,9 раза чаще отмечено сочетание нескольких по сравнению с изолированными изменениями, хромосомные аномалии выявлены в 13,3 % при изолированных ультразвуковых маркерах и в 9,4 % при сочетании нескольких. Наибольший удельный вес в структуре всех ультразвуковых маркеров принадлежит врожденным порокам сердца (11,7 %), среди них отмечен высокий уровень хромосомных аномалий — 57,1 % при изолированных врожденных пороках и 20,7 % при сочетании их с другими ультразвуковыми маркерами. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма прогностических мероприятий у женщин с факторами риска.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, хромосомные аномалии.

UDC 618.3/5-007-056.7-073

V. V. Artyomenko

PRENATAL DIAGNOSTICS COMPARATIVE ASPECTS OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH THE HELP OF ULTRASONIC AND BIOCHEMICAL SCREENING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. In recent decades there is a tendency of the inherited diseases and congenital abnormalities increase in world population. Due to WHO data the inherited diseases and congenital abnormalities are registered in 5–5.5% of the newborns, 1.5% of them are due to the unfavourable exogenic reasons during pregnancy, others are of mainly genetic nature.

The research objective — to study the comparative aspects of the ultrasonic and biochemical screening in fetal congenital developmental and chromosomal abnormalities.

Materials and methods. 251 pregnant women and their fetuses were under observation (163 — main group with different fetal congenital anomalies diagnosed during pregnancy or just after labours, comparative group — 88 women with the risk of congenital anomalies but delivered healthy children and 59 — control group — women without risk of congenital anomalies) to perform clinical obstetrical examination, ultrasonic feto- and placentometry in 10–14th, 20–24th and 32–34th weeks of gestation, serum levels of AFP, PAPP and HCG.

Results and conclusions. Ultrasonic markers take a leading place in early diagnostics of congenital developmental anomalies and chromosomal anomalies. During the ultrasonic markers structure analysis the combination of several in comparison with the isolated changes is 1.9 times more often noted, chromosomal anomalies are revealed in 13.3% at the isolated ultrasonic markers and in 9.4% at a combination of several ones. The greatest relative density in structure of all ultrasonic markers belongs to congenital heart diseases (11.7%), among them high level of chromosomal anomalies — 57.1% is noted at the isolated congenital defects and 20.7% at their combination to other ultrasonic markers. High level of a chromosomal pathology is noted at fetal growth retardation (66.7%) and cysts



gygrome of neck (37.5%) in a combination with other ultrasonic markers. Specific deviations from normal pregnancy markers at various kinds of congenital developmental anomalies had 16–71% of patients, complex changes pregnancy markers are noted in 19.2% in the basic group of patients and in 10.0% — in comparison group. The received results are necessary for consideration by algorithm working out in forecasting measures at women with risk factors.

Key words: prenatal diagnostics, congenital developmental anomalies, chromosomal anomalies.

Вступ

Останніми десятиліттями в усьому світі відмічена тенденція до неухильного зростання поширеності спадкових хвороб і вроджених аномалій серед населення. За даними ВООЗ, спадкові хвороби і вроджені вади розвитку (ВВР) реєструються у 5–5,5 % новонароджених, у тому числі на ВВР припадає 2–3 %. При цьому 1,5 % з них зумовлені дією несприятливих екзогенних чинників під час вагітності, які мають переважно генетичну природу [1–3].

З медико-організаційної точки зору, вирішальна роль у комплексі заходів щодо профілактики та запобігання спадковій і вродженій патології належить пренатальній діагностиці, що дозволяє запобігти народженню дітей з тяжкими, некоригованими вадами розвитку, з соціально значущими та смертельними генними і хромосомними хворобами [1–3].

Багато авторів вважають, що одним з найбільш раціональних і перспективних напрямів, які сприяють зниженню імовірності розвитку захворювання, є його прогнозування, що дозволяє визначати найбільш раціональну тактику ведення пацієнта, враховувати і використовувати всі можливі профілактичні та лікувальні заходи [1–3].

Попри досвід, накопичений деякими дослідниками [1–3], можливості порівняльної оцінки ролі ультразвукового та біохімічного скринінгу в пренатальній діагностиці ВВР і хромосомних аномалій у плода вивчені не повністю, що свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

Мета дослідження — вивчити порівняльні аспекти ролі ультразвукового та біохімічного скринінгу в пренатальній діагностиці вроджених вад розвитку і хромосомних аномалій у плода.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети була сформована досліджувана група, до якої увійшла 251 вагітна жінка. Для вивчення чинників ризику формування ВВР, що трапляються найчастіше, і хромосомних аномалій у плода та визначення можливості їх прогнозування вагітних було розділено на основну групу і групу порівняння. Основну групу утворили жінки, відібрані згідно з критерієм включення: діагностовані вроджені аномалії у плода під час вагітності або відразу після пологів (n=163). До групи порівняння увійшли пацієнтки, які мали під час вагітності ризик народження дитини з вродженими аномаліями, але народили здорових дітей (n=88). Контрольна група була сформована з жінок, які не мали ризику народження дітей з вродженими аномаліями та звернулися для обстеження за власним бажанням (n=59). Розподіл пацієнток основної групи і групи порівняння на підгрупи проводили з урахуванням конкретного варіанта ВВР або вродженої аномалії.

Критерії включення:

— вроджені аномалії в анамнезі при попередніх вагітностях;

— хромосомні аномалії в анамнезі при попередніх вагітностях;

— вроджені та хромосомні аномалії, які були діагностовані під час останньої вагітності.

Критерій виключення — відмова жінки від додаткового обстеження під час цієї вагітності.

Біоетичні аспекти полягали у письмовій згоді жінки на проведення основних і додаткових методів дослідження. Уся апаратура та набори реактивів були сертифіковані згідно з чинним законодавством, а застосовані лікувально-профілактичні заходи відповідали клінічним протоколам МОЗ України.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили трьома етапами у 10–14, 20–24, 32–34 тиж. вагітності. У першому триместрі вагітності під час дослідження використовували трансабдомінальний і трансвагінальний датчики, проводили біометрію плідного яйця, вимірювали куприко-тім'яний розмір ембріона. Анатомію ембріона вивчали й оцінку екстраамніальних утворень проводили відповідно до протоколу МОЗ України щодо УЗД у першому триместрі вагітності. Основна мета досліджень на цьому етапі полягала у виявленні ультразвукових маркерів (УЗМ) хромосомної патології та грубих ВВР, що є показаннями для інвазивної пренатальної діагностики, а також у діагностиці акушерської патології.

У другому і третьому триместрах вагітності визначали кількість плодів, їх положення і передлежання, проводили розширену фетометрію, плацентографію, вимірювання кількості навколоплідних вод, а також детальне вивчення анатомії плода відповідно до протоколу МОЗ України щодо дослідження у другому–третьому триместрах вагітності. Ехографічне дослідження на цьому етапі дозволяло уточнити характер ВВР, виявити і диферен-



ціювати УЗМ хромосомної патології плода та визначити наявність підстав для проведення вагітним інвазивних процедур з метою виключення або підтвердження хромосомної патології плода.

Серед широкого спектра сироваткових маркерів вагітності ми віддали перевагу альфа-фетопротеїну (АФП); асоційованому з вагітністю протеїну А (РАРР) і хоріонічному гонадотропіну людини (ХГЛ), рівні яких визначали шляхом імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками.

В основній групі на біохімічні маркери вагітності було обстежено 39 (26,5 %) пацієнток, у групі порівняння — 35 (42,2 %), а в контрольній групі — 52 (91,6 %). У 88 випадках визначено РАРР, у 92 — АФП і у 96 спостереженнях — ХГЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення ефективності УЗ-скринінгу щодо виявлення ВВР і хромосомних аномалій на допологовому етапі були проаналізовані результати УЗД пацієнток під час вагітності.

Серед ВВР плода, виявлених в основній групі, переважають вроджені вади нервової системи (23,1 %), на другому місці — множинні ВВР (20,7 %), на третьому — ВВР системи кровообігу (20,4 %). У складі множинних ВВР провідними є вроджені вади системи кровообігу, нервової та кістково-м'язової систем.

У групі жінок, що народили дітей з вродженими аномаліями (n=163), у першому триместрі вагітності УЗД не проводилося у половині випадків (50,3 %). У 33,4 % жінок під час обстеження патології не виявлено, у решті випадків (16,3 %) виявлені ВВР або УЗМ хромосомної патології у плода.

У 12,3 % пацієнток діагностовано ізольовані ВВР або УЗМ хромосомних аномалій, у 4,9 %

— зміни були поєднаними. У структурі ВВР найчастіше виявлялися вади нервової системи (36,7 %), шлунково-кишкового тракту (36,7 %) і сечостатевої системи (13,3 %). Хромосомна патологія виявлена при цьому у 16,7 % випадків, найбільшу кількість хромосомних аномалій (75,3 %) відмічено у плодів з кістозною гігромою шиї та неімунною водянкою. У структурі хромосомної патології найбільшу питому вагу мали синдром Едвардса (37,5 %), синдром Шершевського — Тернера (25,0 %), по 12,5 % припало на синдром Дауна і каріотипи — 47 XY+mar, 47 XX+C.

У групі порівняння (n=88) УЗМ хромосомної патології плода виявлені в 4,8 % випадків, у 54,8 % вагітних патології при УЗД не виявлено, у 40,4 % обстеження не проводилося.

У групі контролю (n=59) УЗД у першому триместрі вагітності проведено у 92,4 % пацієнток, патології при обстеженні не виявлено.

У другому та третьому триместрах вагітності УЗД виконано в основній групі у 77,9 % жінок. Кістозна гігрома шиї у поєднанні з іншими УЗМ виявлена у 4,9 % випадків, у 37,5 % з них виявлені хромосомні аномалії. У 1,2 % випадків діагностовано синдром Шершевського — Тернера та структурні зміни хромосом, при цьому кістозна гігрома поєднувалася у 1,2 % плодів з неімунною водянкою (при моносомії X і з багатоводдям).

Зміни форми черепа плода (брахіцефалія та доліхоцефалія) як поєднані ознаки виявлено в 1,8 і 1,2 % випадків відповідно, брахіцефалія відмічена як один з УЗМ при синдромі Едвардса, каріотип у решті випадків був нормальним.

Мікроцефалія діагностована як ізольована ознака в 0,6 % випадків, у поєднанні з іншими маркерами — в 1,8 %, змін каріотипу плода не виявлено.

Наступна група УЗМ хромосомних аномалій — це вродже-

ні вади серця. Як ізольована ознака ця вада трапилася у 4 (2,5 %) плодів, у 2 (50,0 %) із них виявлені хромосомні аномалії, в одному випадку — це синдром Дауна, в іншому — синдром Едвардса. У поєднанні з іншими маркерами вроджені вади серця зареєстровані у 15 (9,2 %) випадках, у 3 (20,0 %) з яких відмічені хромосомні аномалії. Спектр цих аномалій представлений таким чином: синдром Дауна (n=1) у поєднанні з гіпоплазією легенів; синдром Патау (n=1) у поєднанні з серединним розщепленням обличчя, гіпоплазією черв'яка мозочка, омфалоцеле; синдром Едвардса (n=1) у поєднанні з мікроцефалією, синдактилією і маловоддям. У 2 (13,3 %) із 15 випадків були виявлені структурні зміни хромосом, які поєднувалися зі збільшенням шийної складки й атрезією дванадцятипалої кишки. Гіперехогенні фокуси у шлуночках серця траплялися як поєднані УЗМ у 2 (13,3 %) випадках, акардія — в 1 (6,7 %) випадку у вигляді ізольованого маркера у плода з двійнят, патології хромосом при цьому не виявлено.

При проведенні аналізу структури УЗМ в 1,9 разу частіше відмічено поєднання кількох маркерів порівняно з ізольованими змінами, хромосомні аномалії виявлені у 13,3 % випадків при ізольованих УЗМ і в 9,4 % — при поєднанні кількох УЗМ. Найбільша питома вага у структурі всіх УЗМ належить вродженим вадам серця (11,7 %), серед них відмічено високий рівень хромосомних аномалій — 57,1 % при ізольованих вроджених вадах серця і 20,7 % при поєднанні їх з іншими УЗМ. Випадків гідроцефалії виявлено 8,5 %, проте хромосомної патології при цьому не зафіксовано. Такі маркери, як кісти судинних сплетень, діафрагмальна грижа, багатоводдя, гіпоплазія носової кістки, ізольовано траплялися в поодиноких випадках, проте у



100 % при цьому виявлені хромосомні аномалії. Атрезія дванадцятипалої кишки, кишкова непрохідність, кістозно-аденоматозні ВВР легенів поєднувалися з хромосомними аномаліями у 50 % випадків. Високий рівень хромосомної патології відмічено при затримці росту плода (66,7 %) і кістозній гігромії шиї (37,7 %) у поєднанні з іншими УЗМ.

Аналізуючи дані дослідження на сироваткові маркери вагітних в основній групі та групі порівняння, можна зробити висновок, що зниження PAPР виявлялося у двох групах приблизно з однаковою частотою (30,8 і 34,3 % відповідно; $p > 0,01$), підвищення даного біохімічного маркера вдвічі частіше відмічалось у групі порівняння (10,3 і 20,0 %).

Зниження АФП спостерігалось у 6,4 % випадків у основній групі, у групі порівняння — у 12,5 % ($p > 0,01$), підвищення цього маркера відмічалось в основній групі у 32,3 % вагітних і у 18,8 % жінок у групі порівняння ($p > 0,01$). Зміни ХГЛ у бік зниження було виявлено в 20,0 % жінок в основній групі та в 12,9 % — у групі порівняння ($p > 0,01$), у бік підвищення — у 46,7 і 51,6 % відповідно ($p > 0,01$), тобто зміни сироваткових маркерів виявлялися у двох групах приблизно з однаковою частотою.

З метою встановлення діагностичної значущості показників сироваткових маркерів вагітності були визначені їх чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного результату (ПЦП) і прогностична цінність негативного результату (ПЦН) для вроджених аномалій у цілому, а також для окремих груп ВВР і хромосомних аномалій.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що сироваткові маркери вагітності при вроджених аномаліях мають відносно невисоку чутливість і високу специфічність: чутливість коливалася від 0,07 до

0,38, при цьому найбільшою чутливістю характеризувалося зниження PAPР (0,38), а найменшою — зниження АФП (0,07). Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що сироваткові маркери вагітності мають високу специфічність (від 0,44 до 0,91), найбільша специфічність установа для підвищення АФП (0,91), а також для зниження ХГЛ і АФП (0,88 і 0,81 відповідно), найменша специфічність характерна для підвищення ХГЛ (0,44).

Прогностична цінність негативного результату визначена як відносно стабільна величина практично для всіх сироваткових маркерів (від 0,5 до 0,59), найбільша — для зниження PAPР і найменша — для підвищення і зниження АФП. Прогностична цінність позитивного результату була найвищою при збільшенні АФП (0,76) і найменшою — при зниженні цього маркера (0,25).

У підгрупі вагітних із множинними ВВР результати біохімічного скринінгу були такими: PAPР від 0,1 до 3,2 MOM, у середньому — 0,9 MOM; АФП — від 0,65 до 5,1 MOM, середнє значення — 2,1 MOM; ХГЛ — від 0,3 до 3,1 MOM, у середньому — 1,5 MOM.

У половини пацієток з множинними ВВР (50,0 %) відмічені зміни PAPР менше 0,5 MOM, збільшення даного сироваткового маркера понад 2 MOM — у 17,2 % випадків. У решті 33,4 % випадків значення PAPР відповідало нормальному рівню. У даній підгрупі пацієток збільшення АФП понад 2 MOM відмічалось у 50,0 % випадків, у решті пацієток АФП був нормальним. Зміни ХГЛ менше 0,5 MOM відмічено у 14,1 % обстежених пацієток, у третини вагітних (33,3 %) ХГЛ перевищував 2 MOM, нормальний рівень даного сироваткового маркера вагітності відмічений у 50,0 % випадків.

Показники PAPР у підгрупі пацієток із хромосомною патологією у плода змінювалися в

межах від 0,28 до 1,0 MOM, становлячи у середньому 0,4 MOM; рівень АФП — від 0,4 до 1,1 MOM, середнє значення — 1,1 MOM; ХГЛ — від 0,22 до 3,1 MOM, у середньому — 0,9 MOM.

У цій підгрупі зареєстровано такі відхилення сироваткового маркера від нормативного значення: рівень PAPР менше 0,5 MOM відмічено у половини вагітних (50,0 %), збільшення понад 2 MOM не зареєстровано, у 50,0 % обстежених показник PAPР відповідав нормі. Рівень АФП менше 0,5 MOM виявлено у чверті пацієток (25,0 %), більше 2 MOM — у такої ж кількості (25,0 %), тобто нормальні значення АФП мали 50,0 % обстежених вагітних. Показники ХГЛ були такими: у 43,3 % зареєстровано зниження рівня даного маркера менше 0,5 MOM, підвищення більше 2 MOM відмічено у 29,1 %, у решті пацієток (28,4 %) показники ХГЛ відповідали нормі.

Під час аналізу сироваткових маркерів при різних ВВР у плода було встановлено, що при вадах розвитку нервової системи спостерігалася характерна зміна АФП у бік збільшення (у середньому — 2,6 MOM), при цьому в підгрупі з відкритими дефектами нервової трубки середній рівень АФП сягав 2,8 MOM. Збільшення АФП понад 2 MOM відмічалось у 50,0 % випадків, при цьому в половини з них рівень АФП перевищував 4,7 MOM. Більш ніж у половини пацієток з ВВР нервової системи (58,2 %) відмічені відхилення PAPР від норми. Зміни ХГЛ зареєстровано у 23,3 % обстежених пацієток.

У підгрупі вагітних із ВВР системи травлення у результаті біохімічного скринінгу відмічені зміни АФП (середнє значення — 2,4 MOM), ХГЛ (у середньому — 2,1 MOM), особливо при відкритих дефектах передньої черевної стінки (гастрошизис, омфалоцеле), причому АФП більше 2 MOM від-



мічено у 50,0 % пацієнок. Рівень PAPP був змінений у 50,0 % вагітних, ХГЛ відрізнявся від норми у 45,5 % випадків.

При ВВР сечостатевої системи найбільш характерними були зміни ХГЛ (54,4 %) і PAPP (40,2 %). Збільшення і зменшення АФП від нормативних значень відмічалось в 16 % випадків.

У підгрупі вагітних із ВВР кістково-м'язової системи виявлено високий рівень АФП — у середньому 3,1 МОМ. Змінений PAPP у даній групі зареєстровано у 71,1 % випадків, у 30,4 % жінок виявлено зміни АФП і ХГЛ.

Найбільші зміни сироваткових маркерів вагітності у групі вагітних із множинними ВВР відмічені щодо АФП (середнє значення — 2,1 МОМ), збільшення АФП понад 2 МОМ зареєстровано у 50,0 % випадків. У 67,7 % пацієнок відмічені відхилення PAPP. Зміни ХГЛ мали 47,3 % обстежених пацієнок.

Характерними у групі пацієнок із хромосомною патологією у плода зареєстровані зміни PAPP (у середньому — 0,4 МОМ), рівень PAPP менше 0,5 МОМ відмічався у половині вагітних (50,0 %), у половині обстежених був змінений і рівень АФП. Показник ХГЛ змінювався у 71,3 % випадків, причому частіше (43,3 %) траплялося зниження рівня даного сироваткового маркера вагітності менше 0,5 МОМ.

Внаслідок аналізу діагностичної цінності показників, що вивчалися, можна зробити висновок, що найбільшою чутливістю серед сироваткових маркерів характеризується підвищення АФП при ВВР нервової системи (0,83), зниження PAPP при множинних ВВР (0,75), зменшення PAPP при ВВР кістково-м'язової системи (0,67), зниження і підвищення ХГЛ при хромосомних аномаліях (0,67). Під час аналізу змін сироваткових маркерів вагітності встановлена їх висока специфіч-

ність практично для всіх видів вроджених аномалій (від 0,53 для зниження PAPP при більшості вроджених аномалій до 0,95 для підвищення ХГЛ при ВВР системи травлення). Крім того, встановлена низька ПЦН результатів цих маркерів, найбільша ПЦП результату відмічена для підвищення АФП при ВВР нервової системи (0,55).

Висновок

Результати проведених досліджень свідчать, що ультразвукові маркери посідають провідне місце у ранній діагностиці вроджених вад розвитку і хромосомних аномалій. При вивченні структури ультразвукових маркерів в 1,9 разу частіше відмічено поєднання кількох вад порівняно з ізольованими змінами, хромосомні аномалії виявлені у 13,3 % при ізольованих ультразвукових маркерах і в 9,4 % — при поєднанні кількох. Найбільша питома вага у структурі всіх ультразвукових маркерів належить вродженим вадам серця (11,7 %), серед них відмічено високий рівень хромосомних аномалій — 57,1 % при ізольованих вроджених вадах і 20,7 % при поєднанні їх з іншими ультразвуковими маркерами. Високий рівень хромосомної патології зареєстровано при затримці розвитку плода (66,7 %) і кістозній гігromі шиї (37, %) у поєднанні з іншими ультразвуковими маркерами. Специфічні відхилення від норми сироваткових маркерів вагітності при різних видах вроджених вад розвитку мали 16–71 % пацієнок, поєднані зміни сироваткових маркерів вагітності відмічені у 19,2 % випадків в основній групі пацієнок і в 10,0 % — у групі порівняння. Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму прогностичних заходів у жінок з чинниками ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной

патологии плода в 1 триместре беременности. Опыт работы за 4 года / Е. С. Некрасова, Ю. А. Николаева, Т. К. Кашеева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, вып. 1. — С. 28–34.

2. Галкина О. Л. Прогностическая значимость эхографических и биохимических маркеров хромосомных аномалий как критерий оценки тактики ведения пациенток, угрожаемых по рождению детей с врожденными и наследственными заболеваниями / О. Л. Галкина // Пренатальная диагностика. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 233–235.

3. Демидов В. Н. Ультразвуковая и иммуноферментная диагностика пороков развития передней брюшной стенки и диафрагмы плода / В. Н. Демидов, А. М. Стыгар, В. А. Бахарев // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 7. — С. 31–34.

REFERENCES

1. Nekrasova E.S., Nikolayeva Yu.A., Kashcheeva T.K., Kuznetsov T.V., Baranov V.S. Introduction of the algorithm of the combined screening of the fetal chromosomal pathology in the 1st term of pregnancy. Work experience in 4 years. *Zhurnal akusherstva i zhen'skikh boleznei* 2007; LVI, Iss. 1: 28-34.

2. Galkina O.L. Prognostic significance of the echographic and biochemical markers of chromosomal anomalies as the criterion of evaluation of the tactics of conducting patients, threatened on the congenital and hereditary diseases children births. *Prenatal'naya diagnostika* 2007; 6 (3): 233-235.

3. Demidov V.N., Stygar A.M., Bakharev V.A. Ultrasonic and immunoenzyme diagnostics of the fetal front abdominal wall and diaphragm developmental defects. *Akusherstvo i ginekologiya* 2008; 7: 31-34.

Надійшла 11.07.2014

