

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Кафедра Перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Цхай В. Б.



РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Выполнил: клинический ординатор кафедры
перинатологии, акушерства и гинекологии
лечебного факультета **Иптышев А. М.**

Проверил:

1. ВВЕДЕНИЕ.....	3
2. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ.....	4
3. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	5
4. НАЗНАЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	5
5. ВИДЫ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	7
a. Биопсия хориона.....	7
b. Амниоцентез.....	8
c. Плацентоцентез и кордоцентез.....	10
d. Фетоскопия.....	11
e. Биопсия тканей плода.....	11
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	12
7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	13

ВВЕДЕНИЕ

Пренатальная (дородовая) диагностика (pre - «до», natalis - «относящийся к родам») позволяет исключить большую часть врожденной и наследственной патологии плода на этапе внутриутробного развития.

Риск родить неполноценного ребенка у совершенно здоровых людей составляет 5 %, учитывая воздействие современной экологической обстановки и других неблагоприятных факторов. Во всем мире уже давно принято говорить о планируемой беременности. Супружеская пара, готовясь к беременности, должна пройти полное медицинское обследование еще до зачатия ребенка, чтобы предотвратить возможные проблемы в будущем. Начинать планирование беременности надо с визита к врачу-генетику. Это специалист, который составит родословную, определит, не входит ли семья в группу риска, а после этого порекомендует пройти все необходимые исследования.

Раннее установление диагноза неопределимо при наличии у плода тяжелых болезней, которые не поддаются лечению и поэтому приводят к инвалидности или смерти ребенка после рождения.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Инвазивные методы пренатальной диагностики достаточно широко используются для идентификации большого числа заболеваний плода, в том числе генетических заболеваний и хромосомных аномалий (трисомии по 18 и 21 парам хромосом, синдром кошачьего крика, мышечная дистрофия Дюшена, дефекты нервной трубки, врожденные нарушения метаболизма и т.д.), а также выявления нарушений состояния плода.

Чаще всего пренатальная диагностика направлена на выявление у плода наследственных заболеваний и пороков развития. Существуют различные виды пренатальной диагностики. Инвазивные методы предполагают медицинское "вторжение" в полость матки. При этом забираются для исследований образцы околоплодных вод, хориона или плаценты, кровь из пуповины плода. К такого рода мероприятиям относятся биопсия хориона, амниоцентез, плацентоцентез и кордоцентез.

Существуют также и неинвазивные методы. При их проведении полость матки не затрагивается. Для исследования используют кровь беременной женщины (скрининг материнских сывороточных факторов), мазки из половых путей, а также проводят ультразвуковое сканирование плода, оболочек и плаценты.

Некоторым беременным необходимо проведение специальных методов пренатальной диагностики. Показаниями для генетического исследования клеток плода являются:

- возраст матери 35 лет и старше;
- рождение в семье ребенка с хромосомной патологией;
- выявление носителей семейной хромосомной аномалии;
- моногенные заболевания, которые раньше были выявлены в семье и у ближайших родственников;
- если перед беременностью или на ее раннем сроке женщина принимала ряд фармакологических препаратов (противоопухолевые и прочие);
- перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и прочие);
- облучение кого-нибудь из супругов до зачатия;
- наличие не менее двух самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности в прошлом.

Все инвазивные манипуляции проводятся под ультразвуковым контролем в стационаре одного дня опытным врачом. После процедуры беременная в течение четырех - пяти часов находится под наблюдением специалистов. Чтобы избежать возможных осложнений пациентке профилактически назначаются препараты до и после процедуры.

При проведении пренатальной инвазивной диагностики, нужно учитывать, что при проведении любого вмешательства будущих родителей обычно интересует его влияние на плод. Все инвазивные методы пренатальной диагностики повышают риск невынашивания, который нужно сопоставлять с риском рождения больного ребенка. В некоторых случаях пары не принимают во внимание пренатальный диагноз, если единственной возможностью его избежать является прерывание беременности, так как не считают

заболевание, о котором идет речь, достаточно серьезным, или в связи с этическими аспектами. Некоторые пары дают согласие на проведение исследований, несмотря на то, что благодаря расширению возможностей ультразвуковых технологий и повышению квалификации персонала многие заболевания в настоящее время можно диагностировать на более ранних сроках. Если результаты пренатальной диагностики получены до 13-й недели гестации, можно безопасно произвести прерывание беременности. Однако если 14-я неделя уже позади, проводится искусственная стимуляция родов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Инвазивные методы подразделяют на:

хорионбиопсию - получение клеток, формирующих плаценту (срок беременности 10-14 недель);

плацентобиопсия - получение клеток плаценты (срок беременности 14-20 недель);

амниоцентез - пункция околоплодного пузыря с забором небольшого количества околоплодных вод (срок беременности 15 -18 недель);

фетоскопия - введение зонда и осмотр плода (проводится на 18--19-й неделе беременности)

кордоцентез - забор крови из пуповины плода (срок беременности с 20-ой недели);

в редких случаях проводят **биопсию тканей плода**.

Пренатальная диагностика отвечает на главный вопрос, поднимаемый при медико-генетическом консультировании: болен плод или нет?

В случае наличия у плода болезни родители тщательно взвешивают возможности современной медицины (с помощью врача-консультанта) и свои собственные в плане реабилитации ребенка. В итоге семья принимает решение о судьбе данной беременности: продолжать вынашивание или прервать? Задача врача - предоставить максимально полную информацию о данной болезни, возможностях ее лечения, прогнозе жизни и повторном риске при последующих беременностях.

Показания к проведению пренатальной диагностики устанавливает врач, решение о ее проведении принимает консультируемая семья.

НАЗНАЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Беременным женщинам проводят неинвазивную пренатальную диагностику. Это скрининговые биохимические тесты: двойной - в 11-13 недель (биохимический анализ крови + УЗИ) и тройной, а также четверной (с ингибином А) тесты в 16-18 недель. Если результаты скрининговых исследований настораживают и при этом женщина входит в группу риска, врач определяет необходимость проведения инвазивных процедур.

Если женщина не входит в группу риска, но результаты анализов и УЗИ оказались сомнительными, то ей также назначают проведение одного из методов инвазивной диагностики.

Решение о проведении исследования принимает семья на основании той информации, которую предоставил врач. Врач рекомендует исследование только в том случае, если риск тяжелого заболевания у плода превышает риск развития осложнений от проведения инвазивной диагностики. При этом берутся в расчет и «цены» рисков, различные в разных случаях. Например, 7%-ный риск для женщины, имеющей троих детей, и тот же риск для женщины, у которой нет детей (данная беременность является первой после 10 лет бесплодия или предыдущие беременности закончились выкидышами) будет оценен по-разному.

Хромосомные заболевания:

- **Синдром Дауна** (трисомия 21)-хромосомное заболевание, характеризующееся умственной отсталостью и нарушениями физического развития. Это самое распространенное генетическое заболевание, встречается у 1 новорожденного из 700;
- **Синдром Тернера** - заболевание характеризуется частичным или полным отсутствием X-хромосомы (встречается только у девочек). С таким генетическим дефектом девочки обычно очень маленького роста и у них не функционируют яичники;
- **Синдром X-трисомии** -- заболевание, при котором в генотипе девочки 3 X-хромосомы. Характеризуется бесплодием и умственным развитием;
- **Синдром Клайнфельтера** - заболевание, при котором у мальчиков имеется одна лишняя хромосома. Заболевание характеризуется бесплодием, часто встречаются нарушения речи;
- **Муковисцидоз** - генетическое заболевание, при котором страдают функции многих желез. При этом происходит обезвоживание и увеличение густоты секрета всех желез, у больных муковисцидозом плохо усваивается белок и жир, и из-за этого резко замедляется рост и развитие. При современной терапии жизнь таких больных может быть продлена более 28 лет;
- **Гемофилия** - генетическое заболевание, при котором характерна повышенная кровоточивость из-за дефицита одного из факторов свертывания крови. Заболевание наследуется по женской линии и обычно поражает мальчиков;
- **Болезнь Тея-Сакса** - генетическое заболевание, при котором в тканях накапливается фитановая кислота, что приводит к отставанию в развитии, параличу и слепоте.
- **Врожденные аномалии (пороки развития):**
 - **Анэнцефалия** - неправильное развитие черепа и головного мозга;
 - **Гидроцефалия** - избыточное скопление жидкости в головном мозге;
 - **Spina bifida** - незаращение позвонков, вследствие чего спинной мозг не защищен и повреждается;
 - **Пороки сердца;**

- **Диафрагмальная грыжа** - дефект перегородки между грудной и брюшной полостью;
- **Аномалии почек** (отсутствие почек или недоразвитие);
- **Аномалии развития конечностей.**

Противопоказания

Противопоказания к проведению инвазивных исследований относительны, то есть даже при наличии противопоказаний может возникнуть возможность и необходимость проведения исследования. Так, среди противопоказаний - угроза прерывания беременности, но известно, что подобная угроза часто возникает при наличии тех или иных пороков развития плода, и исследование необходимо, чтобы определить дальнейшую тактику ведения беременности, а для сохранения беременности исследование проводят на фоне соответствующей терапии.

Противопоказаниями могут также оказаться пороки развития матки, высокая температура, активные инфекционные заболевания, узлы миомы - доброкачественной опухоли мышечной ткани, расположенные на пути внедрения иглы, а также расположение плаценты на пути введения иглы.

ВИДЫ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Биопсия хориона

Это инвазивный метод пренатальной (дородовой) диагностики. Суть метода такова: под контролем ультразвукового сканирования в канал шейки матки беременной женщины вводится тоненькая трубочка (катетер). Врач осторожно продвигает трубку по направлению к плодному яйцу. Перемещение трубки отслеживается на экране ультразвукового аппарата. После соприкосновения конца катетера с хорионом (так называют специальные ворсинки на конце пуповины, которые соединяют ее со стенкой матки), в него с помощью шприца насасывается очень небольшое количество хориональной ткани. Именно эта ткань (а не ткань собственно зародыша) исследуется в лаборатории разными методами.

Есть еще один способ забора хориона: при этом образец ткани засасывают в шприц через длинную иглу, введенную в полость матки через брюшную стенку женщины. Естественно, тоже под контролем ультразвукового аппарата.

Биопсия хориона дает возможность провести исследования хромосомного набора плода (например, диагностику синдромов Дауна, Эдвардса, Патау) и генных мутаций. Результат анализа известен спустя 3-4 дня после взятия материала. Поскольку исследование проводится до 12 недель беременности, то в случае необходимости прерывание беременности также проводится до 12 недель, что наиболее безопасно для организма женщины.

При проведении биопсии хориона есть риск ложноположительных или ложноотрицательных результатов, что объясняется явлением «плацентарного мозаицизма» - неидентичностью генома клеток эмбриона и хориона.

Существует также риск выкидыша, риск кровотечения у женщины, риск инфицирования плода, а также риск неблагоприятного течения беременности при резус-конflikте. При резус-конflikте в организме резус-отрицательной матери вырабатываются антитела, разрушающие эритроциты плода. Проведение биопсии хориона может стимулировать выработку антител.

При наличии молекулярно-генетической лаборатории возможна диагностика генных болезней. Попутно можно определить и пол плода. Процедура занимает немного времени и проводится в амбулаторных условиях (т.е. без госпитализации женщины).

Биопсию хориона проводят на сроках 10 - 11 недель беременности. Именно в этот период отмечается достаточная результативность и безопасность метода. Вообще же надо сказать, что возможны осложнения после проведения этой процедуры.

В целом риск всех перечисленных осложнений невелик:

Риск выкидыша (от 2 до 7% по материалам разных клиник).

Риск инфицирования плода (низкий).

Риск кровотечения у женщины (низкий).

Возможны случайные повреждения плодного пузыря, длительное воздействие ультразвука на плод, некоторые отклонения в развитии плода. Иногда, по ряду технических причин, не удастся провести анализ образцов ткани. Обобщая, можно сказать, что в целом риск вышеперечисленных осложнений низок (не выше 2%). Но риск все-таки есть. Поэтому биопсия хориона назначается лишь в том случае, когда риск тяжелой болезни у плода является сопоставимым с риском выкидыша после биопсии. И не следует прибегать к этому исследованию только ради определения пола плода.

Главное достоинство биопсии хориона заключается в том, что диагноз тяжелой инвалидизирующей болезни у плода можно установить в период до 12-й недели беременности. На этом сроке прерывание беременности происходит с меньшим количеством осложнений для женщины, к тому же уменьшается стрессовая нагрузка на членов семьи.

Направление на биопсию хориона чаще всего дает врач-генетик, перед процедурой необходимо пройти некоторое обследование в медико-генетическую консультацию (анализы крови, мазков и проч.).

Амниоцентез

Это также инвазивный метод дородовой диагностики, осуществляется забор околоплодных вод для биохимического, гормонального, иммунологического, цитологического и генетического исследований, позволяющих судить о состоянии плода. Показателями к амниоцентезу являются: изосерологическая несовместимость крови матери и плода, хроническая гипоксия плода (перенашивание беременности, ОПГ-гестоз, экстрагенитальные заболевания матери и другие), установление степени зрелости плода, антенатальная диагностика пола, кардиологическое исследование при пороках развития плода, микробиологическое исследование.

Показания для его проведения амниоцентеза устанавливает обычно врач-генетик в ходе медико-генетического консультирования.

При проведении амниоцентеза под контролем ультразвукового аппарата, чтобы не задеть плод, в полость матки, путем прокола брюшной стенки женщины, вводится игла со шприцом. Через иглу в шприц набирают околоплодную жидкость.

В зависимости от места пункции различают трансвагинальный и трансабдоминальный амниоцентез. Трансвагинальный амниоцентез рекомендуется выполнять при сроке беременности до 16-20 недель, трансабдоминальный - после 20 недели. Операцию выполняют под ультразвуковым контролем.

Наиболее информативны в отношении диагностики гипоксии плода величины рН (менее 7,02), рСО₂ (свыше 7,33 кПА), рО₂ (менее 210,66кПА), концентрация калия (свыше 5,5 ммоль/л.), мочевины (7,5 ммол/л.) и хлоридов (выше 110 ммоль/л.). Одним из важных показателей метаболизма в околоплодных водах считается креатинин, концентрация которого возрастает по мере прогрессирования беременности и в конце ее составляет 0,18-0,28 ммоль/л. Креатинин отражает степень зрелости почек плода, увеличение его уровня в околоплодных водах наблюдается при гипотрофии плода и поздних токсикозах беременных.

Повышение содержания белка в околоплодных водах может свидетельствовать о гемолитической болезни, внутриутробной гибели плода, анэнцефалии и других аномалиях развития плода. Уровень глюкозы в околоплодных водах 15 мг/100 мл и выше является признаком зрелости плода, ниже 5 мг/100мл - его незрелости. При перенашивании беременности концентрация глюкозы снижается на 40% благодаря уменьшению содержания гликогена в плаценте вследствие дистрофических изменений.

Для диагностики гемолитической болезни плода определяют оптическую плотность билирубина (ОПБ) в околоплодных водах.

В лаборатории можно исследовать как саму жидкость (ее химический состав), так и клетки плода, которые обычно в ней плавают. В околоплодных водах находятся слущенные клетки кожи плода, эпителиоциты из мочевыводящих путей и т.д. Поэтому возможности амниоцентеза несколько больше, чем биопсии хориона.

Кроме диагностики хромосомных и генных болезней возможно также:

- Определение степени зрелости легких плода
- Определение кислородного голодания плода
- Определение тяжести резус-конфликта между матерью и плодом
- Более эффективная диагностика наследственных болезней обмена веществ
- Диагностика пороков развития (например, дефектов закрытия нервной трубки).

Однако есть и свои минусы. Метод достаточно "капризный". Поскольку клеток плода в забранном образце очень мало, необходимо дать им возможность размножиться в искусственных условиях. Для этого требуются особые питательные среды, температура, реактивы, сложное оборудование. Ну и время, конечно. В частности для достаточного роста клеток может потребоваться от 2 до 6 недель культивирования в специальных условиях. Поэтому результаты исследования бывают получены нескоро, в среднем - к 20 - 22 неделе.

Если диагноз подтверждается, то прерывание беременности на таком сроке сопровождается большим количеством осложнений, чем, например, на 12-й неделе. Сильнее и моральное травмирование членов семьи.

Риск потерять плод после проведения амниоцентеза несколько меньше, чем при биопсии хориона. Этот риск всего на 0,5-1% выше, чем у беременных, которым амниоцентез не проводился вообще. Нежелательным моментом является длительное воздействие ультразвука на плод. Несколько повышается риск рождения маловесного ребенка и совсем слабый (менее 1%) риск дыхательных расстройств у новорожденного.

Плацентоцентез и кордоцентез

Это также методы инвазивной дородовой диагностики. Техника их проведения универсальна: прокол иглой передней брюшной стенки женщины и под контролем ультразвукового аппарата взятие кусочка плаценты, а значит, и весь его хромосомно-генетический материал (при плацентоцентезе) или пуповинной крови плода (при кордоцентезе).

Плацентоцентез аналогичен биопсии хориона, т.к. плацента - это то, во что со временем развивается хорион, однако проводится в более поздние сроки - 12-22 недели беременности. Анализ готовится несколько дней. Главная задача плацентоцентеза - выявление хромосомных и генных заболеваний у плода.

Плацентоцентез проводят обычно во втором триместре беременности, как и амниоцентез. Кордоцентез чаще выполняют после 20 недели беременности. Обе процедуры зарекомендовали себя как достаточно безопасные для женщин и плодов. Исследования выполняются под наркозом, амбулаторно или с кратковременной госпитализацией.

Под контролем ультразвукового исследования врач делает прокол иглой передней брюшной стенки женщины и берет кусочек плаценты для дальнейшего исследования. Поскольку исследование проводят во втором триместре беременности, то в случае обнаружения патологии прерывание беременности более травматично, чем в ранние сроки.

Осложнениями плацентоцентеза могут быть отслойка плаценты, угроза прерывания беременности, но вероятность их минимальна.

Диагностические возможности кордоцентеза несколько больше, чем плацентоцентеза. И тот, и другой методы позволяют диагностировать синдром Дауна и другие болезни, связанные с изменением количества и качества хромосом, а при наличии молекулярно-генетической лаборатории - и многие генные болезни. Кроме генных и хромосомных болезней, возможно определение биохимических показателей (показателей метаболизма), которым можно судить о возможных нарушениях обмена веществ, наличии тех или иных заболеваний. Например, с помощью амниоцентеза определяют степень зрелости легких плода (держание лецитина и сфингомиелина), наличие гипоксии (кислородного голодания), резус-конфликт - состояние, при котором в организме резус-отрицательной матери вырабатываются антитела к резус-положительным эритроцитам плода, при этом эритроциты плода разрушают и в околоплодные воды попадают продукты распада эритроцитов.

Осложнения после плацентоцентеза и кордоцентеза бывают очень редко. Это существенное достоинство данных методов. Недостатком же является большой срок беременности, на котором эти исследования проводятся. В случае подтверждения диагноза грубой патологии, прерывание беременности в этот период требует длительной госпитализации и чревато осложнениями. Среди возможных осложнений - прерывание беременности, подтекание околоплодных вод, инфекционные осложнения, кровянистые выделения из половых путей, утяжеление течения резус-конфликта. Вероятность осложнений при этом исследовании меньше, чем при проведении биопсии хориона.

С помощью кордоцентеза можно проводить и диагностику инфекций (если предполагается инфицирование). Осложнением процедуры также может стать прерывание беременности.

Показания к проведению этих исследований устанавливает обычно врач-генетик в ходе медико-генетического консультирования.

Фетоскопия

Фетоскопия - это исследование при помощи миниатюрного устройства, напоминающего телескоп с лампой и объективом. Оно вводится через небольшое отверстие в животе и матке внутрь околоплодного пузыря, где может наблюдать и фотографировать плод.

Фетоскопия дает возможность постановки диагноза при помощи взятия проб крови и тканей в случае болезней крови и кожных покровов ребенка.

Фетоскопия обычно проводится после 16 недель беременности. Для проведения фетоскопии живот смазывают антисептическим раствором и делают местный наркоз. Затем в брюшной стенке и стенке матки делается небольшой надрез, и через этот надрез вводится в матку эндоскоп. УЗИ помогает точно, выполнить процедуру. С помощью миниатюрного телескопа можно наблюдать за плодом, осмотреть плаценту и исследовать околоплодную жидкость, а также взять на анализ кровь с места соединения пуповины с плацентой или небольшие частицы тканей плода или плаценты.

Фетоскопия относительно опасна, так как она может спровоцировать выкидыш. Поэтому она не имеет широкого применения и проводится только в крайних случаях.

Биопсия тканей плода

Биопсия тканей плода как диагностическая процедура осуществляется во 2-м триместре беременности под контролем УЗИ. Для диагностики тяжелых наследственных болезней кожи (гиперкератоза, ихтиоза - заболеваний, при которых нарушается процесс ороговения кожи, утолщается поверхностный слой кожи, кожа становится похожей на рыбью чешую) делают биопсию кожи плода. Взятие проб проводится трансцервикально или трансабдоминально в сроки от 8 до 12 недель беременности под контролем ультразвукового сканирования. Осложнениями биопсии ворсин хориона могут быть внутриаточная инфекция, кровотечения, самопроизвольные выкидыши, гематомы. К более поздним осложнениям относятся преждевременные роды, низкая масса новорожденных (менее 2500г.), пороки развития плода. Перинатальная смертность достигает 0,2-0,9%.

Морфологические критерии наличия наследственных болезней кожи позволяют поставить точный диагноз или подтвердить его. Для диагностики мышечной дистрофии Дюшенна на внутриутробной стадии развития разработан иммунофлюоресцентный метод. Для этого

производят биопсию мышц плода. Биоптат обрабатывается моноклональными мечеными антителами к белку дистрофину, который у больных не синтезируется. Соответствующая флюоресцентная обработка "высвечивает" белок. При унаследовании патологического гена свечение отсутствует. Этот прием является примером диагностики наследственной болезни на уровне первичного продукта гена. В случае миопатии Дюшенна такой метод дает более правильные результаты, чем молекулярно-генетическая диагностика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ткань, полученная в результате той или иной процедуры, используется для исследования. Перечислим их основные виды:

Цитогенетический - с помощью этого метода определяют наличие дополнительных или отсутствующих хромосом (выявление синдрома Дауна - лишняя 21-я хромосома, Клайнфельтера - лишняя X-хромосома, синдром Тернера - недостаток X-хромосомы у плода женского пола).

Молекулярно-генетический - с помощью этого метода определяют наличие дефектов внутри хромосом, то есть наличие генных мутаций, обуславливающих те или иные заболевания: гемофилию, фенилкетонурию, мышечную дистрофию Дюшенна, муковисцидоз.

Биохимический (определение степени зрелости легких плода, гипоксииплода) и другие (определение наличия и тяжести резус-конфликта).

При условии соблюдения всех норм и правил проведения инвазивной диагностики основной риск перечисленных процедур - угроза выкидыша. В количественном значении он равен 2-3%. Но эти показатели не превышают риск возникновения той же проблемы у остальных беременных. Между тем получаемый результат чрезвычайно важен для прогноза здоровья будущего ребенка, ведь эти методы диагностики являются наиболее точными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p. URL: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/> (дата обращения: 11.05.2019).
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2018 год. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (дата обращения: 05.11.2019).
3. Воронин С. В., Кику П. Ф., Ярыгина М. В. Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пороков развития у населения Приморского края // Здравоохранение Рос. Федерации. 2016. Т. 60, № 6. С. 332–335.
4. Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней в России. Реальность и перспективы // Сорос. образоват. журн. 1998. № 10. С. 32–36.
5. Lo Y. M., Corbetta N., Chamberlain P. F., Rai V., Sargent I. L. et al. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 485–487.
6. Емельяненко Е. С. Концепция пренатальной диагностики // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 14–20.