

პერინატალური გენეტიკური სკრინინგის როლი ორსულობის გამოსავლის
პროგნოზირებაში

(ლიტერატურის მიმოხილვა)

¹თამარ გრძელიშვილი, დოქტორანტი

²ზაზა სინაურიძე მედიცინის დოქტორი

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი: ²შ.პ.ს. „პინეო
სამედიცინო ეკოსისტემა“

აბსტრაქტი

ორსულობა ქალის სასიცოცხლო ციკლის ერთ-ერთი ძირითადი ეტაპია, მისი სრულფასოვანი და ფიზიოლოგიური წარმართვა მნიშვნელოვანია როგორც მომავალი დედისათვის, ისე ჩანასახისათვის; ამასთან, პერინატალური პერიოდის ესა თუ ის პათოლოგიური მდგომარეობა გამოძახილს ჰპოვებს არა მარტო ორსულზე და ჩანასახზე, არამედ ახალშობილზეც ნეონატოლოგიურ თუ ზრდასრულ ასაკში აისახება რა, მთელი რიგი დაავადებების ეტიოლოგიასა და პათოგენეზზე. სხვა მრავალთა შორის ყველაზე გავრცელებულ პათოლოგიურ მდგომარეობას ნაადრევი მშობიარობა წარმოადგენს, რისი დასტურიც მსოფლიო მასშტაბით მაღალი და მზარდი პრევალენტობაა. ნაშრომში გაანალიზებულია რა ლიტერატურული წყაროები, დეტალურადაა განხილული სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის ეტიოპათოგენეზის გენეტიკური მდგენელები, რომელთა ცვლილებების დადგენის საშუალებას პერინატალური გენეტიკური სკრინინგი იძლევა. ნაშრომში გამოთქმულია ვარაუდი ამ უკანასკნელის როლზე ორსულობის გამოსავლის პროგნოზირების პროცესში.

საკვანძო სიტყვები: ორსულობა, ნაადრევი მშობიარობა, გენომი, გენეტიკური კონფლიქტი, პრენატალური გენეტიკური სკრინინგი.

Abstract

The role of perinatal genetic screening in predicting pregnancy outcome

¹Tamar Grdzlishvili, ²Zaza Sinauridze

¹ David Agmashenebeli University of Georgia, ²“Pineo medical ecosystem”

Pregnancy is one of the main stages of a woman's life cycle, its full-fledged and physiological management is important both for the future mother and the embryo. This or that pathological condition of the perinatal period finds an echo not only on the pregnant woman and the embryo, but also on the newborn, in the neonatological or adult age, which affects the etiology and pathogenesis of a number of diseases. Premature birth is the most common pathological condition among many others, which is evidenced by the high and increasing prevalence worldwide. The paper analyzes the literary sources, discusses in detail the genetic determinants of the etiopathogenesis of spontaneous premature birth, the changes of which can be detected by prenatal genetic screening. The paper suggests the role of the latter in the process of predicting the outcome of pregnancy.

Key words: pregnancy, premature birth, genome, prenatal genetic screening.

ორსულობა ქალის სასიცოცხლო ციკლის ერთ-ერთი ძირითადი ეტაპია, მისი სრულფასოვანი და ფიზიოლოგიური წარმართვა მნიშვნელოვანია როგორც მომავალი დედისათვის, ისე ჩანასახისათვის; ამასთან, პრენატალური პერიოდის ესა თუ ის პათოლოგიური მდგომარეობა გამოძახილს ჰპოვებს არა მარტო ორსულზე და ჩანასახზე, არამედ ახალშობილზეც - ნეონატოლოგიურ თუ ზრდასრულ ასაკში აისახება რა, მთელი რიგი დაავადებების ეტიოლოგიასა და პათოგენეზზე.

სხვა მრავალთა შორის, ყველაზე გავრცელებულ პათოლოგიურ მდგომარეობას ნაადრევი მშობიარობა წარმოადგენს. ხანგრძლივი შესწავლისა და მკვლევართა და პრაქტიკოს ექიმთა მხრიდან დიდი ყურადღების მიუხედავად, იგი დღემდე მწვავე, გადაუჭრელ პრობლემად რჩება და რიგი ავტორების მიერ „უხილავი სიკვდილის“ სახელითაც მოიხსენება [1]. მკვლევართა მხრიდან განსაკუთრებული შემოწმების მიზეზი ნაადრევი მშობიარობის სიხშირის ზრდის ტენდენციაა, რაც თანაბარი ინტენსივობით აღინიშნება მსოფლიო მასშტაბით. სადღეისოდ ნაადრევი მშობიარობის სიხშირე მსოფლიოში 11.1%-ს შეადგენს, აზიის კონტინენტის ქვეყნებში მისი საშუალო მაჩვენებელი 10.4%-ია, ევროპისათვის ეს მაჩვენებელი 8.7%-ს უტოლდება, ლათინური ამერიკისა და კარიბის ზღვის ქვეყნებისათვის-9.8%-ს, ჩრდილოეთ ამერიკის ქვეყნების საშუალო მაჩვენებელი 11.2%-ია, სამხრეთ ამერიკის ქვეყნებში კი-13.14%, წყნარი ოკეანის ქვეყნებისათვის ანალოგიური მაჩვენებელი 10.0%-ს უტოლდება, სამხრეთი საქარის აფრიკული ქვეყნებისათვის კი-10.6%-ს, გაერთიანებული სამეფოს ქვეყნებში ნაადრევი მშობიარობების აბსოლუტური მაჩვენებელი 60000-ს უტოლდება. ნაადრევი მშობიარობის სიხშირე ამერიკის შეერთებულ შტატებში 8.1%-ს შეადგენს, ბულგარეთში 7.4%-ს, ჩეხეთში 7.5%-ს, დანიაში 6.2%-ს, გერმანიაში, ესტონეთსა და ირლანდიაში ეს მაჩვენებლები შესაბამისად 8.5%-ს, 5.7%-ს და 6.5%-ს შეადგენს, საბერძნეთში, ესპანეთსა და საფრანგეთში კი შესაბამისად 11.3%-ს, 7.6%-ს და 7.1%-ს, ხორვატიაში ანალოგიური მაჩვენებელი 6.5%-ია, იტალიაში 7.6%, კვიპროსში 12.0%, ლატვიაში 5.8%, ლიეტუაში 5.4%, ლუქსემბურგსა და პოლონეთში თანაბარია და 7.3%-ს შეადგენს, ერთმანეთისაგან თითქმის არ განსხვავდება ანალოგიური მაჩვენებელი მალტასა და ნიდერლანდებში და ისინი შესაბამისად 6.8%-ს და 6.9%-ს შეადგენენ, უნგრეთში ნაადრევი მშობიარობის სიხშირე 8.7%-ია, ავსტრიაში-7.8%, პორტუგალიაში 8.0%, რუმინეთში-8.4%, სლოვენიაში-7.5%, ფინეთსა და შვედეთში შესაბამისად - 5.8% და 5.6%, ინგლისში-7.6%, შოტლანდიაში-8.2%, ირლანდიაში-7.4%, ნორვეგიაში-6.2%, შვეიცარიაში-7.2%, რუსეთში კი-7.6% [2].

საქართველოში ნაადრევი მშობიარობის სიხშირე 2010 წლისათვის 3.8%-ს შეადგენდა, სადღეისოდ აღინიშნება ამ მაჩვენებლის ზრდის ტენდენცია: 2016 წლისათვის აღნიშნული მაჩვენებელი გაიზარდა 8.1%-მდე, 2017 წლისათვის იგი

0.3%-ით შემცირდა და 7.8% შეადგინა, ეს მაჩვენებელი არ შეცვლილა მომდევნო წელსაც (2018 წელს-7.8%), 2019 წლიდან მოყოლებული კვლავ აღინიშნება ნაადრევი მშობიარობის სიხშირის ზრდის ტენდენცია, რაც ამ წლისათვის კვლავ 8.1%-ს შეადგენს, 2020 წლისათვის კი -მისი პროცენტული მაჩვენებელი 8.4%-მდე იზრდება [3].

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით შრომის მიზნად დავისახეთ ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების შესწავლისა და ანალიზის საშუალებით ნაადრევი მშობიარობის მაღალი პრევალენტობის მიზეზების დადგენა და მათი აღმოფხვრისა და პრევენციის გზების ძიება.

მეთოდები: ლიტერატურული წყაროების მოძიებას ვახდენდით ინტერნეტში განთავსებული ონლაინ საბიბლიოთეკო მონაცემთა ბაზებში. ძებნას ვაწარმოებდით სფეროს, თემის, ავტორის და საკვანძო სიტყვების მიხედვით. მართალია, მოძიებული სტატიის შესაფასებლად პირველ რიგში ყურადღებას ვაქცევდით მის შესაბამისობას ჩვენს მიერ დასახულ კვლევის მიზანთან, მაგრამ ასევე ვითვალისწინებდით ლიტერატურული წყაროს „ციტირების რაოდენობასაც“ („Timescited“). ლიტერატურული წყაროების მოძიებას ვახდენდით Web of Science-ის და Scopus-ის ბაზებში, იმავე მიზნით ვიყენებდით Google Scholar -საც. კვლევის პროცესში გავეცანით და შევისწავლეთ ჩვენთვის საინტერესო ინფორმაციის შემცველი ასორმოცდაათზე მეტი ლიტერატურული წყარო, თუმცა დეტალური ანალიზისა და ფილტრაციის შემდეგ წინამდებარე სამეცნიერო ნაშრომში მხოლოდ ორმოცდაშვიდი მათგანი იქნა ციტირებული.

შედეგები: ნაადრევი მშობიარობის ძირითად მაჩვენებლად თავდაპირველად მიიჩნეოდა ახალშობილის წონა (2500 გრ-ზე ნაკლები) (1948 წელი); მოგვიანებით (1956 წელი) მის ძირითად მახასიათებლად მშობიარობის ვადა მიიჩნიეს; 1970 წელს ნაადრევი მშობიარობის ძირითად მახასიათებლად ერთდროულად ორსულობის ხანგრძლივობა და ახალშობილის წონა იქნა მიჩნეული. სადღეისოდ ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული განმარტების თანახმად, ნაადრევად მიიჩნევა ის მშობიარობა, რომელიც დადგება ორსულობის 37-ე კვირამდე ანუ ბოლო მენსტრუალური ციკლის პირველი დღიდან 259-ე (ან ნაკლებ) დღეს. განარჩევენ ორი

სახის ნაადრევ მშობიარობას: სამედიცინო თვალსაზრისით პროგნოზირებადსა და სპონტანურს. პირველი მათგანი ასოცირებულია კლინიკურად მანიფესტირებულ პათოლოგიურ პროცესებთან, იგი მოსალოდნელი პროცესია, საჭიროებს სპეციფიკურ მართვას და უმეტეს წილად სრულდება საკეისრო კვეთით; მეორე კი - არ არის მოსალოდნელი, იგი უეცრად, სპონტანურად დგება და მისი წინასწარი გათვლა შეუძლებელია. სწორედ ეს უკანასკნელი წარმოადგენს მკვლევართა და პრაქტიკოს ექიმთა შემოფოთების მიზეზს და ინტერესის ობიექტს [4].

რიგ მკვლევართა მიერ ნაადრევი მშობიარობის ძირითად პათოფიზიოლოგიურ მდგენელად ქალის სამი ორგანული სისტემის: ვეგეტატიური ნერვული სისტემის, ენდოკრინული და იმუნური სისტემის ინტერაქცია არის მიჩნეული. ზემოაღნიშნული დადასტურებულია როგორც თეორიული და ექსპერიმენტული, ისე კლინიკური კვლევებითაც. სადღეისოდ მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობის პათოფიზიოლოგიურ წყაროდ შემდეგი პათოლოგიები არის მიჩნეული: პლაცენტასთან დაკავშირებული ანომალიები, უტეროპლაცენტარული ვასკულინოპათიები, პრეეკლამპსია, სხვადასხვა გენეზის სისტემური ინფექციები, ორი და მეტი ნაყოფი, ნაყოფის რიგი პათოლოგიები, თანდაყოლილი მანკები, საშვილოსნოს რიგი პათოლოგიები, მანკები, მიომები. ჩამოთვლილი მიზეზები განაპირობებენ საშვილოსნოს ნაადრევ შეკუმშვას, სანაყოფე გარსის ნაადრევ გასკდომას და ნაადრევ მშობიარობას [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. განსხვავებით მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობისაგან, სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის წინაპირობა და პათოფიზიოლოგიური წყაროები სადღეისოდ არ არის დადგენილი, ამდენად ეს უკანასკნელი თეორიული თუ კლინიკური მედიცინის პასუხგაუცემელ შეკითხვად რჩება.

მკვლევართა მხრიდან ბოლო წლებია განსაკუთრებული ყურადღება ეპყრობა სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის გენეტიკურ ასპექტებს. ადამიანისა და მასთან ევოლუციურად ყველაზე ახლოს მდგომი სახეობების ორსულობა და მშობიარობა მკვეთრად განსხვავდება ერთმანეთისაგან. მიჩნეულია, რომ ამ განსხვავებების ძირითადი მიზეზი ადამიანის ვერტიკალურ (ორ კიდურზე) მოძრაობასთან ადაპტაციის შედეგია, რამაც ზომამში მნიშვნელოვნად შეამცირა მშობიარობის პროცესში მონაწილე ძვლები და რთული გახადა სამშობიარო გზებში ნაყოფის დიდი

ზომის თავის გამავლობა მშობიარობის დროს. ეს ფენომენი „სამეანო დილემად“ არის მოხსენიებული. ზოგიერთი მკვლევარი მიიჩნევს, რომ ნაადრევი მშობიარობის დროს დაბადებული დღენაკლული წარმოადგენს ერთგვარ ევოლუციურ კომპრომისს ვერტიკალურ (ორ კიდურზე) სიარულსა და ნაყოფის თავის ტვინის ზომას შორის [12, 13, 14,15].

სხვა მკვლევართა მიერ მოწოდებულია ერთგვარი ალტერნატიული ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც მშობიარობის ხანგრძლივობას განაპირობებს ერთგვარი ბალანსი დედის ენერგეტიკულ უზრუნველყოფასა და ნაყოფის ენერგეტიკულ მოთხოვნილებებს შორის; მშობიარობის დროს განვითარებული მეტაბოლური სტრესი, ააქტივებს რა ჰორმონალურ სისტემას, იწვევს მშობიარობის სტიმულირებას. ორივე ჰიპოთეზის მიხედვით, ნაადრევი მშობიარობა განიხილება ბუნებრივი გადარჩევის ერთგვარ ფორმად და სავარაუდოდ, იგი აუცილებლად გამოიწვევს ადამიანის სახეობაში მშობიარობის ხანგრძლივობისა და ნაყოფის წონის ევოლუციურად გამყარებულ ცვლილებას [16, 17, 18, 19, 20, 21].

ისიც უდაოა, რომ ორსულობაზე ზეგავლენას ახდენს როგორც დედის, ისე ნაყოფის გენომი. ეს ორი გენომი მჭიდრო კორელაციურ კავშირში იმყოფება, რასაც განაპირობებს დედის გენომისა და დედიდან შვილის გენომში გადაცემული ქრომოსომების იდენტურობა. ორსულობის ფენოტიპზე დედისა და ნაყოფის დამოუკიდებელი და ერთობლივი მოქმედება ასევე ევოლუციურადაა პირობადებული; კონკრეტული ცვლილება ასახვას ჰპოვებს სახეობის ევოლუციურ ცვლილებებზე. სადღეისოდ ორსულობასთან დაკავშირებულ ჰიპოთეზათა შორის ყველაზე აღიარებული არის გენეტიკური კონფლიქტის ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც დედისა და ნაყოფის გენომები ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად განიცდიან ექსპრესიასა თუ მოდიფიკაციას და თითოეული ეს ცვლილება ექვემდებარება ბუნებრივი გადარჩევის პროცესს [22,23, 24].

ის რომ დედის გენომი გავლენას ახდენს ორსულობის მიმდინარეობაზე, კონკრეტულად მის ხანგრძლივობაზე, დასტურდება იმ ფაქტებით, რომ დღენაკლული გოგონები ასევე დღენაკლულ შვილებს აჩენენ; ნაადრევად ნამშობიარები ორსულის ტყუპისცალი და ასევე ნაადრევად მშობიარობს. მეორეს

მხრივ ცნობილია, რომ ადამიანის საარსებო გარემო, მისი მრავალფეროვანი ფაქტორებით ზეგავლენას ახდენენ როგორც ორსულის, ისე ნაყოფის გენომზე და იწვევს ერთდროულ ან დამოუკიდებელ ცვლილებებს; ამდენად, ალბათობა ზემოაღნიშნული კონფლიქტებისა ძალიან მაღალია. ამ მიმართულებით ჩატარებულია მრავალი მეტა-გენეტიკური კვლევები, მაგრამ მკვლევართა აზრით, ფენოტიპურად არამანიფესტური გენეტიკური ცვლილებების დასადგენად ჩატარებული კვლევების მასშტაბები არ აღმოჩნდა საკმარისი; მათი აზრით, საჭიროა მეტი პოპულაციური მომცველობის მეტა-გენეტიკური კვლევების ჩატარება. სავარაუდოდ მკვლევართა დიდი ყურადღება მომავალ წლებში სწორედ ამ მიმართულებით იქნება მიპყრობილი [25, 26, 27, 28].

მეორეს მხრივ, ცნობილია, რომ არსებობს ნაყოფის გენომის ისეთი ცვლილებები, რომლებიც ფენოტიპურად არის მანიფესტირებული. მათ რიცხვს ეკუთვნის: 21-ე ქრომოსომის ტრისომია (დაუნის სინდრომი), მე-18 ქრომოსომის ტრისომია (ედვარდსის სინდრომი) და მე-13 ქრომოსომის ტრისომია (პატაუს სინდრომი). ზემოთ განხილული ჰიპოთეზების გათვალისწინებით იქმნება შემდეგი მოცემულობა: ერთის მხრივ ნაყოფის გენომის ცვლილებები, რომლებიც უპირობოდ უნდა იწვევდნენ ზემოაღწერილ გენეტიკურ კონფლიქტს, რაც თავის მხრივ, სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის წინაპირობაა; მეორეს მხრივ, შემუშავებულია და ფართოდაა დანერგილი ორსულთა ნებაყოფლობითი გენეტიკური სკრინინგის არაინვაზიური მეთოდები, რომლებიც ნაყოფის გენომის აღნიშნული ცვლილებების რისკის შეფასების საშუალებას იძლევიან მუცლადყოფნის პერიოდში. ამ მოცემულობებიდან გამომდინარე, სავარაუდოა რომ ორსულთა სკრინინგი სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის პროგნოზირების საშუალებასაც უნდა იძლეოდეს. თუმცა, ჩვენს ხელთ არსებული ლიტერატურული წყაროების ანალიზმა აჩვენა, რომ ზემოაღნიშნული ვარაუდი მკვლევართა სათანადო ყურადღების მიღმა დარჩენილი [29, 30].

სადღეისოდ მთელ მსოფლიოში და ბუნებრივია საქართველოშიც ფართოდაა დანერგილი ორსულთა ნებაყოფლობითი ნაყოფის თანდაყოლილი ანომალიების სკრინინგი და ნაადრევი დიაგნოსტიკა, რომელიც მართალია არ იძლევა დიაგნოზის დადგენის საშუალებას, მაგრამ შეუცვლელი მეთოდია ნაყოფის ზოგიერთი

თანდაყოლილი გენეტიკური ანომალიების რისკის შეფასებისათვის. ორსულობის პერიოდში სკრინინგის მიზნით გამოიყენება არაინვაზიური მეთოდები. აღნიშნული სკრინინგი ტარდება როგორც პირველ, ისე მეორე ტრიმესტრში. პირველ ტრიმესტრში სკრინინგისათვის ოპტიმალურ პერიოდად ორსულობის მეთერთმეტე-მეთორმეტე კვირა, მეორე ტრიმესტრში კი - მეთვრამეტე კვირაა მიჩნეული. ორსულობის პირველ ტრიმესტრში ორსულის სისხლში ისაზღვრება შემდეგი მარკერები: ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური პროტეინი A და თავისუფალი β-ქორიონული გონადოტოპინი. პირველ ტრიმესტრში ჩატარებული სკრინინგის საშუალებით დგინდება ისეთი გენეტიკური დაავადებების რისკი როგორცაა: დაუნის სინდრომი (21-ე ქრომოსომის ტრისომია), ედვარდსის სინდრომი (მე-18 ქრომოსომის ტრისომია) და პატაუს სინდრომი (მე-13 ქრომოსომის ტრისომია). ამ ტესტების მგრძობელობის მაჩვენებლად 60-70% არის მიჩნეული [31, 32, 33, 34].

ორსულობის მეორე ტრიმესტრში ჩატარებული სკრინინგის ფარგლებში ფასდება β-ქორიონული (თავისუფალი) გონადოტოპინი, ალფაფეტოპროტეინი და არაკონიუგირებული ესტრიოლი. ალფაფეტოპროტეინი AFP ცილოვანი ბუნების ნივთიერებაა, რომელიც სინთეზირდება ორსულობის დროს ყვითელი სხეულის უჯრედებისა და ნაყოფის ღვიძლის მიერ. იგი გამოიყოფა შარდთან ერთად ამნიონურ სითხეში და სანაყოფე გარსის გავლით ხვდება დედის სისხლში. მის რაოდენობრივ მაჩვენებელზე შესაძლოა გავლენა მოახდინოს ორსულის წონამ ან ისეთმა დაავადებებმა, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი [35, 36, 37, 38, 39].

β-ქორიონული (თავისუფალი) გონადოტოპინი გლიკოპროტეინული ბუნების ჰორმონია, იგი გამომუშავდება ტროფობლასტების უჯრედში. იგი შედგება ორი ალფა- და ბეტა სუბერთეულისაგან და მისი ფუნქცია ორსულობისას ყვითელი სხეულის დესტრუქციის შეჩერებაა [40, 41, 42, 43, 44].

არაკონიუგირებული ესტროილი E3 წარმოადგენს ესტროგენს, რომელიც შეიძლება აღმოჩენილი იქნას ორსულის სისხლში და შარდში. მას სხვაგვარად მოცირკულირე ესტროგენსაც უწოდებენ და მისი 90%-ზე მეტი პლაცენტაში წარმოიქმნება [45,46, 47].

მეორე ტრიმესტრში ჩატარებული გენეტიკური სკრინინგის სარწმუნოება ასევე 60-70% -ის ფარგლებში მერყეობს და იგი იძლევა ისეთი გენეტიკური დაავადებების პროგნოზირების საშუალებას როგორცაა: დაუნის სინდრომი, ედვარდსის სინდრომი, პატაუს სინდრომი, ნერვული მილის განვითარების დარღვევები (თავის ტვინის თიაქარი, ზურგის ტვინის თიაქარი), მუცლის წინა კედლის დეფექტები (თიაქარი), სმიტ-ლემლი-ოპიტცის სინდრომი მისი მრავლობითი გამოვლინებებით და სხვა [37, 38, 39].

მიუხედავად იმ გარემოებისა, რომ სადღეისოდ უკვე დადგენილია, რომ ალფაფეტოპროტეინების რაოდენობის დაქვეითება კორელაციურ კავშირშია ნაადრევი მშობიარობის განვითარებასთან, თავისუფალი ქორიონული გონადოტროპინის რაოდენობის შემცირება ნაყოფის სიკვდილის, სპონტანური აბორტის ან ნაადრევი მშობიარობის დადგომის დიდი რისკის შემცველია, მისი რაოდენობის მომატება კი - ნაყოფის დაუნის სინდრომის მაჩვენებელია; არაკონიუგირებული ესტროლის რაოდენობის დაქვეითება აღინიშნება ნაყოფის ქრომოსომული პათოლოგიების, საშვილოსნოსშიდა განვითარების შეფერხების, თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიის და ფენოპლაცენტარული დარღვევების დროს. თითოეული ჩამოთვლილი პათოლოგიური მდგომარეობა მოსალოდნელი აბორტის ან ნაადრევი მშობიარობის დადგომის დიდი რისკის მატარებელია.

დასკვნა: სკრინინგის როლი ნაადრევი მშობიარობის პრევენციაში და პროგნოზირებაში სადღეისოდ სრულყოფილად არ არის შესწავლილი და შეფასებული, რასაც ჩვენს ხელთ არსებულ საერთაშორისო ლიტერატურულ წყაროთა შორის ამ შინაარსის შემცველი ლიტერატურული წყაროების მწირი რაოდენობა ადასტურებს. ამ მწირ რაოდენობაში სამამულო ლიტერატურული წყარო თითქმის არ შეგვხვედრია. ვფიქრობთ, ამ მიმართულებით ჩატარებული თითოეული სამეცნიერო კვლევა აქტუალური და ინფორმატიული იქნება როგორც თეორიული და სამეცნიერო, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით.

ბიბლიოგრაფია:

1. მერაბიშვილი, ნ.; ყაზახაშვილი, ნ.; კინტრია, ნ. ნაადრევი მშობიარობის მიზეზები. საქართველოს პედიატრი. 2000: 23-30

2. Euro-Peristat Project. The European Perinatal Health Report. Core Indicators of the Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2015; Euro-Peristat: Paris, France, 201
3. კვარაცხელია ნ, ტყემელაშვილი ვ. ნაადრევი მშობიარობა საქართველოში. “დაბადების რეგისტრის” მონაცემთა საფუძველზე განხორციელებული ანალიზი. *Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health*; 2020. 6
4. Kvaratskhelia N, Tkeshelashvili V. Multi-Causal Phenomenon of Preterm Delivery (Epidemiological Review). *Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health* 2020. 1(6).
5. Garshasbi A, Ghazanfari T, Faghih Zadeh S. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Sep;86(3):358-64.
6. Adhikari K, Bagga R, Suri V, Arora S, Masih S. Cervicovaginal HCG and cervical length for prediction of preterm delivery in asymptomatic women at high risk for preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Oct;280(4):565-72.
7. Bernstein PS, Stern R, Lin N, Furgiuele J, Karmen A, Comerford-Freda M, Chazotte C. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):870-3.
8. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec;23(12):1365-76.
9. Haque MM, Merchant M, Kumar PN, Dutta A, Mande SS. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Sci Rep*. 2017 Nov 23;7(1):16145
10. Heng YJ, Liong S, Permezel M, Rice GE, Di Quinzio MK, Georgiou HM. Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. *Front Physiol*. 2015 May 13;6:151

11. Chan RL. Biochemical markers of spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *Biomed Res Int.* 2014;2014:164081
12. Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M, Teramo K, Muglia LJ. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. *Genome Med.* 2013 Apr 29;5(4):34
13. Bhattacharya S, Amalraj Raja E, Ruiz Mirazo E, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, Bhattacharya S. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2010 Jun;115(6):1125-1133.
14. Kistka ZA, DeFranco EA, Ligthart L, Willemsen G, Plunkett J, Muglia LJ, Boomsma DI. Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jul;199(1):43.e1-5.
15. Astrid Lunde, Kari Klungsøyr Melve, Håkon K. Gjessing, RolvSkjærven, Lorentz M. Irgens, Genetic and Environmental Influences on Birth Weight, Birth Length, Head Circumference, and Gestational Age by Use of Population-based Parent-Offspring Data, *American Journal of Epidemiology*, Volume 165, Issue 7, 1 April 2007, Pages 734–741
16. Svensson AC, Sandin S, Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Hultman CM, Lichtenstein P. Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630,000 families. *Am J Epidemiol.* 2009 Dec 1;170(11):1365-72.
17. York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss JF 3rd. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 May;210(5):398-405.
18. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. PMID: 20669423.
19. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014 Aug 15;345(6198):760-5.

20. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42.
21. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):529-35.
22. Mitchell BF, Taggart MJ. Are animal models relevant to key aspects of human parturition? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Sep;297(3):R525-45. doi: 10.1152/ajpregu.00153.2009. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19515978.
23. Swaggart KA, Pavlicev M, Muglia LJ. Genomics of preterm birth. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Feb 2;5(2):a023127
24. Gruss LT, Schmitt D. The evolution of the human pelvis: changing adaptations to bipedalism, obstetrics and thermoregulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Mar 5;370(1663):20140063.
25. Dunsworth HM, Warrener AG, Deacon T, Ellison PT, Pontzer H. Metabolic hypothesis for human altriciality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 18;109(38):15212-6.
26. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2010 Mar-Apr;4(2):68-78.
27. Zhang G, Srivastava A, Bacelis J, Juodakis J, Jacobsson B, Muglia LJ. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*. 2018 Oct;52:33-47.
28. Wolf J.B., Wade M.J. Evolutionary genetics of maternal effects. *Evolution*. 2016;70(4):827-8
29. Tancredi S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *J ObstetGynaecol Can*. 2015 Feb;37(2):111-6.

30. Yefet E, Kuzmin O, Schwartz N, Basson F, Nachum Z. Predictive Value of Second-Trimester Biomarkers and Maternal Features for Adverse Pregnancy Outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(4):285-293.
31. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jul;145(1):57-64.
32. Winchester P, Nilsson E, Beck D, Skinner MK. Preterm birth buccal cell epigenetic biomarkers to facilitate preventative medicine. *Sci Rep.* 2022 Mar 1;12(1):3361
33. Wang Y, Li T, Zhang L, Li J, Zou B, Singh BK. The Clinical Value of 3D Ultrasonic Measurement of the Ratio of Gestational Sac Volume to Embryo Volume in IoT-Based Prediction of Pregnancy Outcome. *J Healthc Eng.* 2021 Aug 24;2021:6421025.
34. Inkster AM, Fernández-Boyano I, Robinson WP. Sex Differences Are Here to Stay: Relevance to Prenatal Care. *J Clin Med.* 2021 Jul 5;10(13):3000.
35. Schüler-Toprak S, Treeck O, Ortmann O. Human Chorionic Gonadotropin and Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 21;18(7):1587.
36. Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, Birken S, Burns C, Norman RJ, Stenman UH; IFCC Working Group on hCG. Differences in recognition of the 1st WHO international reference reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human chorionic gonadotropin. *Clin Chem.* 2009 Aug;55(8):1484-91.
37. de Medeiros SF, Norman RJ. Human choriogonadotrophin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights. *Hum Reprod Update.* 2009 Jan-Feb;15(1):69-95.
38. Iles RK, Delves PJ, Butler SA. Does hCG or hCG β play a role in cancer cell biology? *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Nov 25;329(1-2):62-70.
39. Toriola AT, Tolockiene E, Schock H, Surcel HM, Zeleniuch-Jacquotte A, Wadell G, Toniolo P, Lundin E, Grankvist K, Lukanova A. Free β -human chorionic gonadotropin,

- total human chorionic gonadotropin and maternal risk of breast cancer. *Future Oncol.* 2014 Feb;10(3):377-84.
40. Sharony R, Dayan D, Kidron D, Manor M, Berkovitz A, Biron-Shental T, Maymon R. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Apr;293(4):767-70.
41. Öztürk H, Erkaya S, Altınbaş S, Karadağ B, VanlıTonyalı N, Özkan D. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. *Turk J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;11(3):142-147
42. Schefer H, Mattmann S, Joss RA. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. Case report and review of the literature. *Ann Oncol.* 1998 Jun;9(6):667-72.
43. Gkogkos P, Androutsopoulos G, Vassilakos P, Panayiotakis G, Kourounis G, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum AFP levels in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35(3):208-10.
44. Chen CP, Chern SR, Cheng SJ, et al. Second-trimester diagnosis of complete trisomy 9 associated with abnormal maternal serum screen results, open sacral spina bifida and congenital diaphragmatic hernia, and review of the literature. *Prenatal Diagnosis.* 2004 Jun;24(6):455-462.
45. Yilmaz Gulec E, Gezdirici A, Ayaz A, Ozturk FN, Polat I. How to Manage Low Estriol Levels in Pregnancies, One Center Experience. *Medeni Med J.* 2022 Mar 18;37(1):62-70.
46. Gagnon A, Wilson RD; Society of obstetricians and gynaecologists of canada genetics committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J ObstetGynaecol Can.* 2008 Oct;30(10):918-932.
47. Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisisilp K, Tongsong T. Association between isolated abnormal levels of maternal serum unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2093-7.