

УДК: 611.013.36 – 007 – 02/ - 092:577.21

Н.В. Котова, В.О. МайчукОдеський національний медичний
університет МОЗ України
(м. Одеса, Україна)**АЛГОРИТМ ФОРМУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ
З НАРОДЖЕННЯ ДІТЕЙ
З ПРИРОДЖЕНИМИ ДЕФЕКТАМИ
НЕРВОВОЇ ТРУБКИ СЕРЕД ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО
ПРОФІЛАКТИКИ СПІНАЛЬНИХ ДИЗРАФІЙ****Ключевые слова:** природжені вади розвитку ЦНС, *spina bifida*, фактори ризику, групи ризику, профілактика.**Резюме.** Мета роботи - розробити алгоритм формування серед жінок репродуктивного віку груп ризику щодо розвитку природжених дефектів нервової трубки (ПДНТ) плода на основі виявлення екзогенних та ендогенних факторів ризику їх формування та запропонувати диференційований підхід до профілактики ПДНТ плода. Проведено ретроспективний аналіз факторів ризику у жінок, які народили дітей з ПДНТ (175 матерів) у порівнянні з контрольною групою (60 матерів дітей без ПДНТ, інших природжених вад розвитку (ПВР) та хромосомних аберацій), проспективний аналіз ступеня метаболічних порушень фоліатного циклу та генетичних поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR. Критеріями включення жінок репродуктивного віку до групи ризику ПДНТ плода слід вважати виявлення хоча б одного з наступних факторів ризику: обтяжений акушерський анамнез за викиднями та/або пренатальною смертю плода (ВШ 3,4); проживання у екологічно забруднених районах та використання колодязної води у приготуванні їжі (ВШ 2,7); обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин (ВШ 3,04); обтяжений сімейний анамнез за онкопатологією шлунково-кишкового тракту та/або репродуктивної системи (ВШ 2,9); обтяжений сімейний анамнез за ПВР (ВШ 3,9); ПВР у інших дітей в цій сім'ї (ВШ 4,36); вік матері старше 35 років (ВШ 2,1). При плануванні вагітності жінкам з групи ризику пропонується визначити рівень гомоцистеїну і фолієвої кислоти у сироватці крові. Наявність гіпергомоцистеїнемії окремо або у поєднанні зі зниженим рівнем фолієвої кислоти в крові на прекоцепційному етапі можна вважати предикторами формування ПДНТ плода. Наявність гіпергомоцистеїнемії є підставою для проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізмів МТНFR з метою визначення профілактичних заходів. Визначення групи ризику з ПДНТ у плода серед жінок репродуктивного віку та вивчення в них показників, що виявляють зміни фоліатного обміну, дозволить диференціювати профілактичні заходи шляхом визначення термінів початку прийому та доз фолієвої кислоти і дієтичних рекомендацій.**Вступ**

Природжені дефекти нервової трубки (ПДНТ) або спинальні дизрафії посідають перше місце в структурі природжених вад ЦНС та провідне місце серед природжених вад розвитку (ПВР) всіх систем органів. Частота ПДНТ у середньому в світі становить 4,7 на 10000 новонароджених живими на рік, проте цей показник значно варіює, залежно від географічного регіону та тимчасових екологічних факторів: 0,9 - в Канаді; 0,7 - у Франції; 7,7 - в ОАЕ; 11,7 - в країнах Південної Америки; 2,5-3 - у Великобританії, 19,9 на 1000 новона-

роджених в північних регіонах Китаю. Виділяють ПВР головного мозку (аненцефалія, енцефалоцеле, шизенцефалія, голопрозенцефалія, агенезія мозолистого тіла тощо) та спинного мозку та хребта (спинальні дизрафії). Розщеплення хребта (*spina bifida*) залежно від структур, що його формують, поділяється на такі форми: мієломенінгоцеле, менінгоцеле, мієлоцеле, а також ліпомієломенінгоцеле та ліпоменінгоцеле; найтяжчою формою цієї вади є рахішизис. Також виділяють легку форму – *spina bifida occulta* – приховану спинальну дизрафію, що полягає у незрощенні

дужки хребця, компресії каудального мішка через кістковий дефект, іноді з фіксацією спинного мозку або його корінців. Тільки близько 10% випадків ПДНТ пов'язані з хромосомними аномаліями; найбільш поширені типи хромосомних аномалій включають трисомію 18, трисомію 13, трисомію 21, триплоїдію і синдром Тернера. Решта випадків ПДНТ має мультифакторну етіологію, тобто їх формуванню сприяє вплив тератогенних факторів зовнішнього середовища у поєднанні із порушенням активності генів.

Хоча й досі роль кожного окремого фактору залишається не до кінця вивченою, існує пояснення спільного механізму дії екзо- і ендогенних чинників ризику у формуванні ПДНТ, що доведено полягає у дефіциті фолієвої кислоти в організмі вагітної жінки. Похідні фолієвої кислоти беруть участь у процесі метилювання гомоцистеїну (ГЦ) до метіоніну. Порушення фолатного циклу призводить до гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) і накопичення ГЦ у клітинах. Виражена цитотоксична, атерогенна і тромбофілічна дія ГЦ обумовлює високий ризик розвитку таких процесів, як ускладнення перебігу вагітності (гестоз, плацентарна недостатність), ПВР плода (ПДНТ, аненцефалія, вади лицьового скелета, природжені вади серця), викидні й пренатальна смерть плода, канцерогенез (колоректальна аденокарцинома, рак молочної залози і яєчників), захворювання серцево-судинної системи (ССС) (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, атеросклероз, варикозна хвороба) [10]. Відомо, що з віком рівень ГЦ поступово підвищується, що пояснюють зниженням функції нирок.

Доведено, що поліморфізми С677Т та А1298С гена метилентетрагідрофолат-редуктази (МТНFR) обумовлюють знижену активність ензимів фолатного циклу, можуть призводити до порушення процесів метилювання в клітині і синтезу ДНК, призводячи до ГГЦ. Тобто, рівень фолієвої кислоти і ГЦ відіграють ключову роль у процесах ембріогенезу [2].

Формування ПДНТ відбувається на етапі первинної нейруляції (3-4-ий тиждень вагітності). Існує можливість виявляти ці вади пренатально за допомогою скринінгу вагітних на підставі оцінки рівня сироваткового альфа-фетопротейну, хоріонічного гонадотропіну, некон'югованого естріолу, ацетилхолінестерази та проведення УЗД плода. Проте, пренатальний скринінг не дозволяє запобігати розвитку цих вад. Профілактику спинальних дизрафій слід проводити до запліднення.

Таким чином, враховуючі важливу роль ПДНТ в структурі перинатальної та малюкової смертності, інвалідності дітей, актуальним є питання прекоцепційного визначення серед жінок репродуктивного віку групи ризику щодо народження дітей зі спинальними дизрафіями, що дасть можливість проводити цим жінкам цілеспрямовану диференційовану прекоцепційну профілактику та пренатальну оцінку її ефективності.

Мета дослідження

Розробити алгоритм формування груп ризику з розвитку ПДНТ плода серед жінок репродуктивного віку на основі виявлення екзогенних та ендогенних факторів ризику їх формування та запропонувати диференційований підхід до профілактики ПДНТ плода.

Матеріали і методи дослідження

Етапи виконання роботи: 1) ретроспективне дослідження «випадок – контроль» для виявлення факторів ризику ПДНТ у жінок, які народили дітей з ПДНТ, у порівнянні з контрольною групою; 2) проспективний аналіз поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR та ступеня метаболічних порушень фолатного циклу (рівень сироваткового фолату та ГЦ) серед жінок, які народили дітей з ПДНТ у порівнянні з контрольною групою; 3) узагальнення результатів аналізу, розробка алгоритму виявлення груп ризику з ПДНТ плода серед жінок репродуктивного віку та диференційованих рекомендацій до профілактики.

Робота виконувалась на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та Обласного перинатального центра як відкрите ретроспективне клінічне дослідження «випадок-контроль» і базувалася на результатах вкопювання даних з історій хвороб дітей з ПДНТ, що народилися в період з 2000 року по листопад 2013 року, та проспективних даних клінічного обстеження матерів та дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділеннях нейрохірургії, інтенсивної терапії новонароджених та відділенні нефрології.

Основну групу склали 175 матерів. Критерій включення в основну групу – наявність дітей з різними формами спинальних дизрафій (відкриті форми *spina bifida*, агенезія каудальних відділів хребта, рахішизис); критерій виключення – наявність у дітей хромосомних аберацій та/або ПВР. Контрольну групу склали 60 матерів дітей без ПДНТ; критерії виключення – інші ПВР, наявність органічної чи функціональної патології ЦНС за даними клінічного та інструментального обстеження та наявність хромосомних аберацій.

На першому етапі ретроспективно вивчалися фактори ризику формування ПДНТ плода. Реєстрація всіх даних, отриманих з історій хвороб пацієнтів або при розмові з батьками дітей проводилась за допомогою розробленої «Карти обліку та ведення дитини з ПДНТ». Для оцінки значення факторів був проведений монофакторний аналіз з розрахунком відношення шансів (ВШ) і 95% довірчого інтервалу (ДІ) за допомогою on-line калькулятора. Відмінності вважалися статистично значущими, якщо ВШ та межі 95 % ДІ перевищували 1. Також розраховувався критерій згоди Пірсона (χ^2); чим більше значення χ^2 , тим більша сила зв'язку між двома якісними ознаками. Гіпотеза про наявність відмінностей також вважалася вірною при $p \leq 0,1$ або $p \leq 0,05$.

Проведено аналіз визначених факторів ризи-

ку за допомогою «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Datamining), який дозволив визначити регресію факторів ризику за потужністю впливу на формування ПДНТ та визначити найбільш значущі серед них. Метод є особливо зручним для використання у випадках, коли треба проаналізувати значимість великої кількості ознак у порівняно невеликій вибірці.

Розраховувався атрибутивний ризик ПДНТ. Це різниця частот події в експонованій і не експонованій фактором ризику частинах вибірки, який дозволяє оцінити кількість випадків ПДНТ, яких можна запобігти за умови повної елімінації впливу окремого фактору.

На другому етапі дослідження проводилося клінічне обстеження матерів основної та контрольної груп. Для оцінки ступеня метаболічних порушень у сироватці венозної крові жінок визна-

чалися: рівень фолієвої кислоти за методом імунохімічної електрохемілюмінесцентної детекції (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000; рівень ГЦ за методом високоефективної рідинної хроматографії. Методом ПЛР з використанням комплексу реагентів для ампліфікації «SNP-ЭКСПРЕСС» проводився аналіз генетичних поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR у букальному епітелії жінок основної та контрольної групи.

На третьому етапі проведено узагальнення отриманих даних, що дало можливість розробити алгоритм формування груп ризику з ПДНТ плода серед жінок репродуктивного віку та запропонувати диференційовану профілактику цієї патології.

Результати дослідження та їх обговорення

Емпіричним шляхом нами були виділені основні фактори ризику розвитку ПДНТ для населення Одеської області (табл. 1).

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку ПДНТ

| Фактор ризику | Основна група (n=175) | | Контрольна група (n=60) | | ВШ | 95%ДІ |
|--|-----------------------|------|-------------------------|------|------|----------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| Обтяжений сімейний (ОСА) анамнез за ПВР | 30 | 17,1 | 3 | 5 | 3,9 | 1,1-13,3 |
| ПВР у інших дітей в цій сім'ї | 23 | 13,1 | 2 | 3,3 | 4,36 | 1,0-19,2 |
| ОСА за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин | 71 | 40,6 | 11 | 18,3 | 3,04 | 1,4-6,2 |
| ОСА за онкопатологією шлунково-кишкового тракту та/або репродуктивної системи | 59 | 33,7 | 9 | 15 | 2,9 | 1,3-6,2 |
| Вік матері більше 35 років | 57 | 32,5 | 11 | 18,3 | 2,1 | 1,0-4,4 |
| Ожиріння у матері (ІМТ≥28) | 38 | 21,7 | 7 | 11,6 | 2,1 | 0,8-4,9 |
| Цукровий діабет II типу у матері | 29 | 16,5 | 4 | 6,6 | 2,7 | 0,9-8,2 |
| Варикозна хвороба у матері | 21 | 12 | 5 | 8,3 | 2,7 | 0,5-4,1 |
| Відсутність фолатпрофілактики | 123 | 70,2 | 25 | 41,6 | 1,1 | 1,8-6,0 |
| Куріння | 96 | 54,8 | 22 | 36,6 | 1,9 | 1,1-3,8 |
| Вживання більше 1 чашки кави на день | 34 | 19,4 | 7 | 11,6 | 2,09 | 0,7-4,3 |
| Підвищення температури тіла / прийом гарячих ванн в I триместрі вагітності | 49 | 28 | 6 | 10 | 1,8 | 1,4- 8,6 |
| Використання у помешканні пічного опалення вугіллям | 31 | 17,7 | 6 | 10 | 1,9 | 0,7-5,5 |
| Проживання у екологічно забруднених районах та використання колодязної води у приготуванні їжі | 94 | 53,7 | 18 | 30 | 2,7 | 1,4-5,0 |
| Праця матері на шкідливому підприємстві | 26 | 14,8 | 3 | | | |
| Обтяжений акушерський анамнез (ОАА) за викиднями та/або пренатальною смертю плода | 81 | 46,2 | 12 | 20 | 3,4 | 1,7- 6,9 |

З метою визначення регресії потужності зв'язку між впливом несприятливих екзогенних / ендогенних факторів ризику та формуванням спинальних дизрафій у плода проведено аналіз

вивчених факторів ризику ПДНТ плода методом «Feature Selection and Variable Filtering» модулю інтелектуального аналізу даних (Datamining) (рис.1).

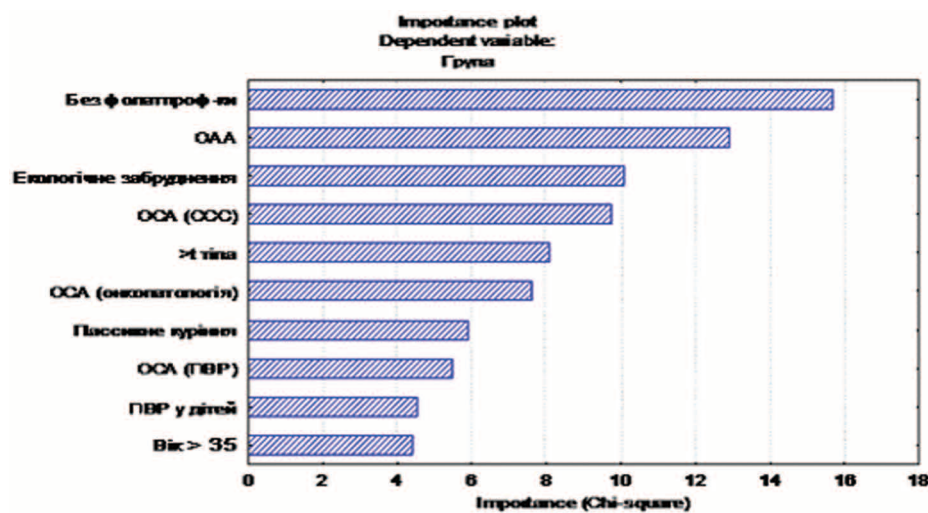


Рис.1. Регресія потужності зв'язку між факторами ризику та виникненням ПДНТ в популяції Одеської області в графічному зображенні

За даними модулю інтелектуального аналізу даних (Datamining) найбільш значущими факторами ризику формування ПДНТ плода є: ОАА за викиднями та/або пренатальною смертю плода ($\chi^2=12,90$, $p=0,0003$), проживання в екологічно забруднених районах та використання колодязної води у приготуванні їжі ($\chi^2=10,07$, $p=0,001$), обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин серед родичів першого ступеня споріднення ($\chi^2=9,72$, $p=0,001$), обтяжений сімейний анамнез за онкопатологією шлунково-кишкового тракту та/або репродуктивної системи у родичів першого ступеня споріднення ($\chi^2=7,60$, $p=0,005$), куріння ($\chi^2=5,91$, $p=0,01$), обтяжений сімейний анамнез за ПВР ($\chi^2=5,45$, $p=0,02$), ПВР у інших ді-

тей в цій сім'ї ($\chi^2=4,52$, $p=0,03$) та вік матері більше 35 років ($\chi^2=4,40$, $p=0,03$). Окремо можна виділити предиктори ПДНТ плода для наявної вагітності: відсутність вживання препаратів фолієвої кислоти у преконцепційний період і під час першого триместру вагітності ($\chi^2=15,69$, $p=0,00007$) та підвищення температури тіла / прийом гарячих ванн у I триместрі вагітності ($\chi^2=8,07$, $p=0,004$). Хоча цукровий діабет матері є доведеним фактором ризику ПДНТ плода, за нашими даними він не виявився статистично значущим. Цей факт може бути пов'язаний з порівняно невеликою вибіркою.

У табл. 2 наведені результати розрахунку атрибутивного ризику, що вказують, якої частки випадків ПДНТ можна було б запобігти за повної елімінації впливу окремого фактору.

Таблиця 2

Атрибутивний ризик факторів ПДНТ

| Фактор ризику | АР | 95% ДІ |
|--|------|-----------|
| Відсутність фолатпрофілактики | 0,40 | 0,26-0,54 |
| Обтяжений акушерський анамнез за викиднями та/або пренатальною смертю плода | 0,56 | 0,42-0,71 |
| Проживання в екологічно забруднених районах та використання колодязної води у приготуванні їжі | 0,44 | 0,29-0,58 |
| Обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин | 0,54 | 0,40-0,68 |
| Підвищення температури тіла / прийом гарячих ванн в I триместрі вагітності | 0,64 | 0,51-0,76 |
| Обтяжений сімейний анамнез за онкопатологією шлунково-кишкового тракту та/або репродуктивної системи | 0,55 | 0,42-0,69 |
| Куріння | 0,33 | 0,18-0,47 |
| Обтяжений сімейний анамнез за ПВР | 0,70 | 0,60-0,81 |
| ПВР у інших дітей в цій сім'ї | 0,74 | 0,65-0,83 |
| Вік матері більше 35 років | 0,43 | 0,30-0,57 |

За даними модулю інтелектуального аналізу даних Datamining (рис. 1) та розрахованим атрибутивним ризиком (табл. 2) виявлені найбільш значущі фактори ризику ПДНТ, наявність хоча б одного з яких у жінки фертильного віку слід вважати критерієм включення її до групи ризику.

У жінок основної та контрольної груп визначено рівні сироваткового ГЦ та фолієвої кислоти (за умов відсутності профілактичного прийому фолієвої кислоти) та проведено молекулярно-генетичну діагностику поліморфізмів С677Т А1298С гену МТНFR. Встановлено, що рівень ГЦ у жінок основної групи достовірно перевищував показник контрольної групи: 13,8 (95% ДІ 11,3-16,3) ммоль/л та 8,7 (95% ДІ 7,5-9,9) ммоль/л відповідно; рівень фолієвої кислоти у жінок основної групи був достовірно нижчий у порівнянні з групою контролю – 3,06 (95% ДІ 1,96- 4,16) нг/мл та 7,5 (95% ДІ 5,6- 9,4) нг/мл відповідно.

Біохімічні порушення обміну ГЦ та фолієвої кислоти у більшості жінок основної групи стали наслідком впливу гомозиготного стану за функціональним поліморфізмом 677Т та 1298С. Серед матерів дітей з ПДНТ носійство мутантних алелів С677Т й А1298С гену МТНFR зустрічалося частіше, ніж у жінок групи контролю ($p \leq 0,05$) (табл. 3). Зокрема, співвідношення між частотою алелів С й Т для поліморфізму С677Т у жінок, віднесених до групи контролю, склало 1/0,6, а співвідношення між частотою алелів і А1298С – відповідно, 1/0,8. Натомість, у жінок основної групи частота гомозиготного стану за функціональним поліморфізмом 677Т втричі перевищувала частоту в контрольній групі, а за функціональним поліморфізмом 1298С – у 5 разів. Наведене свідчить про необхідність врахування наявності функціональних поліморфізмів гену МТНFR при плануванні заходів з профілактики ПДНТ.

Таблиця 3

Частота функціональних поліморфізмів С677Т й А1298С гену МТНFR у здорових жінок (контрольна група) та жінок, що народили дітей з ПДНТ

| Локус | МТНFR С677Т Ala222Val | | | | | МТНFR А1298С Glu429Ala | | | | |
|------------------|--------------------------|------|------|------|------|---------------------------|------|------|------|------|
| | СС | СТ | ТТ | С | Т | АА | АС | СС | А | С |
| Генотипи й алелі | 22 | 25 | 3 | 47 | 28 | 10 | 39 | 1 | 49 | 40 |
| Контрольна група | 44,0 | 50,0 | 6,0 | 94,0 | 56,0 | 20,0 | 78,0 | 2,0 | 98,0 | 80,0 |
| Основна група | 18 | 23 | 9 | 41 | 32 | 20 | 25 | 5 | 45 | 30 |
| | 26,0 | 46,0 | 18,0 | 82,0 | 64,0 | 40,0 | 50,0 | 10,0 | 90,0 | 60,0 |

Основним шляхом біотрансформації ГЦ в організмі є реакція реметилування з утворенням метіоніну за допомогою метіонінсинтази, що використовується в якості донора метильної групи 5-метил-тетрагідрофолат (5-МТНF). Оскільки ця реакція потребує наявності фолату та вітаміну В12, рівень ГЦ в організмі зворотно пропорційний рівню фолієвої кислоти. За умов недостатнього надходження фолієвої кислоти з їжею затримуються процеси метилування в клітинах, що призводить до ГГЦ. Отже, найчастішою причиною ГГЦ є дефіцит фолієвої кислоти, а також нестача вітаміну В12, яка навіть при достатньому надходженні фолієвої кислоти може призвести до накопичення ГЦ. Високий рівень ГЦ також спостерігається у людей із захворюваннями нирок, низьким рівнем гормонів щитовидної залози, псоріазом і також пов'язаний з прийомом ліків-антагоністів фолієвої кислоти (протиепілептичних препаратів, бісептолу, протизаплідних препаратів і метотрексату).

Мікротромбоутворення, зумовлене ГГЦ, призводить до порушення маткового і фетоплацентарного кровообігу, що може бути причиною таких ускладнень, як безпліддя і невиношування вагітності. У зв'язку з цим визначення рівня ГЦ

є важливим для прогнозування можливих ускладнень під час вагітності та пологів. На більш пізніх термінах вагітності ГГЦ є причиною розвитку хронічної плацентарної недостатності, дистресу плода, і, як наслідок – затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Отже, обгрунтованою є рекомендація контролю рівня ГЦ у жінок з ускладненим акушерським (викидні та/або пренатальна смерть плода) та сімейним (родичі першого рівню споріднення, у яких були інсульти, інфаркти та тромбози в досить ранньому віці) анамнезом [1]. Популяційні дослідження дозволили проаналізувати зв'язок харчових факторів (вітамінів групи В, білків і метіоніну), куріння, споживання кави, біохімічних детермінант (вмісту в плазмі креатиніну, В6, В12, фолатів) та інших факторів (індекс маси тіла, артеріальний тиск) з рівнем ГЦ. Крім артеріального тиску, всі інші фактори були пов'язані з підвищенням рівня ГЦ. Наприклад, у курців рівень ГЦ був на 1,5 ммоль / л вище, ніж у людей, що не курять. Вміст фолатів був найбільш вираженою детермінантою рівня ГЦ. Відмінності в рівні ГЦ при найвищій і найнижчій концентрації фолатів склали 4 ммоль / л, а при дії інших факторів знаходилися в інтервалі 0,5-2,0 ммоль/л. Детермінанти рівня ГЦ значно варіювали залежно

від статі й віку, а також від особливостей національної дієти в різних країнах, пов'язаних з вмістом вітамінів групи В [1].

Встановлено, що носії гомо-/гетерозиготної форми поліморфізму С677Т гену МТНFR (генотипи СТ або ТТ) характеризуються підвищеним рівнем ГЦ. Якщо ж особи, генетично схильні до ГЦ, курять і вживають багато кави, то вони стають особливо чутливими до збільшення концентрації ГЦ. Носії цих поліморфізмів схильні до підвищеного ризику і серцево-судинних захворювань [10].

Оскільки фолієва кислота є основною необхідною субстанцією для процесів реметилування ГЦ, лікування ГЦ базується на використанні монотерапії препаратами фолієвої кислоти або застосуванні комбінованих препаратів, що містять фолієву кислоту у поєднанні з вітамінами В1, В6 і В12, а також можуть додатково містити карнітин та лізин. Фолієва кислота, спочатку виявлена в шпинаті, присутня в більшості рослинних продуктів, що мають листя, в зелених овочах, рибі і печінці. Важливим також є дотримання дієти з обмеженням джерел метіоніну – яєць, бобових, горіхів, рису, свинини та курячого філе. У пацієнтів з низькою (10-30 $\mu\text{моль/л}$) та помірною (30-100 $\mu\text{моль/л}$) формою ГЦ можна домогтися зниження рівня ГЦ до нормального, призначаючи або фолієву кислоту від 0,4 до 5 мг/добу, або вітамін В12 у дозі від 0,5 до 1 мг/добу, або використовуючи обидва препарати. Лікування менш ефективно у пацієнтів з нирковими захворюваннями [1].

Стосовно питань вибору схеми та дози фолієвої кислоти для профілактики ПДНТ існують різні рекомендації. У 1992 році Служба суспільної охорони здоров'я США розробила рекомендацію з щоденного споживання 0,4 мг (400 $\mu\text{кг}$) фолієвої кислоти для жінок репродуктивного віку (від 15 до 44 років) [8, 9]. Починаючи з 1997 року Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США та Канади розпочата фортифікація борошна фолієвою кислотою, що привела до зниження майже у 50% захворюваності на ПДНТ [10]. Проте, встановлено, що прийом фолієвої кислоти у дозі 0,4 мг / добу або тільки вживання фортифікованих продуктів у багатьох випадках не дозволяє досягти захисних рівнів фолієвої кислоти в організмів (900 $\mu\text{моль/л}$) [3]. Тому з метою зниження ризику ПДНТ плоду рекомендували всім жінкам, які планують вагітність (за умов відсутності в анамнезі вагітності плодом з ПДНТ), вживання полівітамінів, що містять фолієву кислоту в дозі від 0,4 до 0,8 мг щоденно, починаючи за 3 місяці до запліднення та на протязі першого триместру вагітності (рівень рекомендацій 2В). Крім того, рекомендується щодня приймати полівітаміни, що містять 0,4 мг фолієвої кислоти всім жінкам фертильного віку (навіть не плануючим вагітність у даний період),

щоб знизити ризик ПДНТ плода у випадку незапланованої вагітності (рівень рекомендацій 2В).

Доведено, що ризик розвитку ПДНТ плода у жінок, в анамнезі яких є вагітність плодом з ПДНТ, у 40 разів вищий і дорівнює близько 4%. Тому Центр з контролю за захворюваністю США (CDC) рекомендує використання фолієвої кислоти у дозі 4 мг на добу для жінок, які мали вагітність плодом або дитину з будь-якою формою спинальної дизрафії або аненцефалією чи енцефалоцеле (рівень рекомендацій 2В) [5]. Серед причин неефективності профілактики ПДНТ загальноприйнятими дозами 0,4 – 0,8 мг/добу в частини жінок було виявлено низку факторів ризику (у тому числі, порушення фолатного обміну на генетичному рівні) та низький комплаєнс (прихильність) до прийому препарату. Встановлено, що навіть жінки, які усвідомлено приймали фолієву кислоту, мали комплаєнс 53%. Тому є рекомендації, згідно яких жінкам з групи ризику необхідно призначати 5 мг фолієвої кислоти на добу у випадках, якщо підозрюється або є докази низького комплаєнсу пацієнтки до прийому препарату. На думку авторів, така доза буде гарантувати досягнення захисного рівню фолієвої кислоти в організмі жінки навіть у випадку нерегулярного прийому препарату [7].

Якщо жінка потребує дози фолієвої кислоти більше 0,8 мг на добу, важливо зазначити, що не можна підвищувати надходження фолієвої кислоти за рахунок полівітамінів. Це зумовлено ризиком передозування вітаміну А, що входить до складу полівітамінів. Перевищення дози вітаміну А більше за 10 000 МО призводить до підвищення ризику ПВР у 4,8 рази. Отже, у разі необхідності підвищення дози фолієвої кислоти більше за 0,8 мг/добу, решта дози приймається окремо у таблетованій формі.

Таким чином, ми вважаємо, що при проведенні консультування жінок з приводу планування вагітності необхідно оцінювати означені вище фактори ризику ПДНТ плоду. У випадку виявлення хоча б одного статистично значущого фактора ризику жінці пропонується пройти обстеження – визначення рівня сироваткового ГЦ та фолієвої кислоти. Виявлення на прекоцепційному етапі окремо ГЦ або у поєднанні зі зниженим рівнем сироваткового фолату можна вважати предикторами формування ПДНТ плода і є підставою для визначення поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR для диференційованого вибору профілактичних заходів з урахуванням генетичної детермінованості порушення фолатного циклу. На рис.2 наведено алгоритм формування груп ризику і проведення диференційованої профілактики розвитку ПДНТ плода серед жінок репродуктивного віку, який може використовуватись сімейними лікарями та акушерами-гінекологами при консультуванні стосовно планування вагітності.

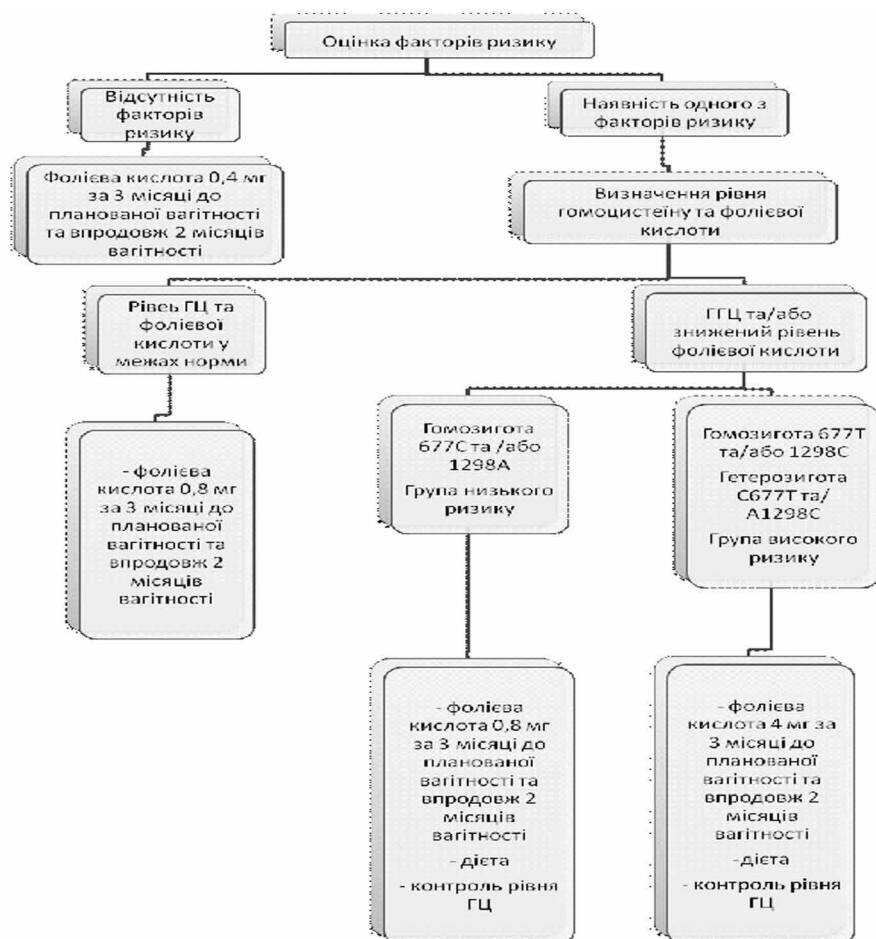


Рис.2. Алгоритм формування груп ризику і диференційованої профілактики розвитку ПДНТ плода серед жінок репродуктивного віку

Висновки

1. Підвищують ризик розвитку ПДНТ плода у жінок репродуктивного віку: обтяжений акушерський анамнез за викиднями та/або пренатальною смертю плода – у 3,4 рази; проживання у екологічно забруднених районах та використання колодязної води у приготуванні їжі – у 2,7 разів; обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин – у 3,04 разів; обтяжений сімейний анамнез за онкопатологією шлунково-кишкового тракту та/або репродуктивної системи – у 2,9 разів; обтяжений сімейний анамнез за ПВР – у 3,9 разів; ПВР у інших дітей в цій сім'ї – у 4,36 разів; вік матері старше 35 років – у 2,1 рази. Виявлення у жінки репродуктивного віку одного з перерахованих факторів ризику є критерієм її включення до групи ризику з формування ПДНТ плода.

Література

1. Мирошниченко И.И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И.И.Мирошниченко, С.Н.Птицына, Н.Н.Кузнецова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.224–228.
2. Au K. S. Epidemiology and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects / K. S. Au, A. Ashley-Koch, H. Northrup // Dev Disabil Res Rev. — 2010. — Vol. 16 (1). — P. 6–15.
3. Bar-Oz B. Folate fortification and supplementation—are we there yet? / B. Bar-Oz, G. Koren, P. Nguyen // Reprod. Toxicol. – 2008. – №25(4). – P.408-12.
4. Birth Defects Research Group Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk / V. B. O'Leary, J. L. Mills, A. Parle-McDermott [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2005. – Vol. 138A (2). – P. 99–106.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Folic Acid for Prevention of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects 1983-1991. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. – 1991.–№40.–P.513-516.
6. DeWals P. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada / P. DeWals, F. Tairou, MI. Van Allen // N. Engl. J. Med.– 2007.– №357(2).–P.135-42.
7. Deborah Kennedy Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy / D. Kennedy, G. Koren // Can. Fam. Physician.– 2012.–№58.–P.394-397.
8. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects // MMWR Recomm. Rep. –1992.–№41.–P.1-7.
9. Screening for neural tube defects—including folic acid / folate prophylaxis // U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services.–[2nd ed.].–Baltimore: Williams&Wilkins, 1996.–P.467-83.
10. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR genepolymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // J. Appl. Genet.– 2008.– Vol.49.–P.267–282.

АЛГОРИТМ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП РИСКА ПО РОЖДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ НЕРВНОЙ ТРУБКИ СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ СПИНАЛЬНЫХ ДИЗРАФИЙ

Н.В. Котова, В.А. Майчук

**Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины
(г.Одесса, Украина)**

Резюме. Цель работы - разработать алгоритм формирования групп риска среди женщин репродуктивного возраста по развитию врожденных дефектов нервной трубки (ВДНТ) плода на основе выявления экзогенных и эндогенных факторов риска их формирования и предложить дифференцированный подход к профилактике ВДНТ плода.

Проведен ретроспективный анализ факторов риска у женщин, родивших детей с ВДНТ (175 матерей) по сравнению с контрольной группой (60 матерей детей без ВДНТ, других врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных aberrаций), проспективный анализ степени метаболических нарушений фолатного цикла и полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR. Критериями включения женщин репродуктивного возраста в группу риска ВДНТ плода следует считать выявление хотя бы одного из следующих факторов риска: отягощенный акушерский анамнез по выкидышам и/или пренатальной смерти плода

(ОШ 3,4); проживание в экологически загрязненных районах и использование колодезной воды при приготовлении пищи (ОШ 2,7); отягощенный семейный анамнез по инсультам, инфарктам, варикозной болезни, тромбоэмболиям и тромбозам сосудов (ОШ 3,04); отягощенный семейный анамнез по онкопатологии желудочно - кишечного тракта и/или репродуктивной системы (ОШ 2,9); отягощенный семейный анамнез по ВПР (ОШ 3,9); ВПР у других детей в этой семье (ОШ 4,36); возраст матери старше 35 лет (ОШ 2,1).

При планировании беременности женщинам из группы риска предлагается определить уровень гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Наличие гипергомоцистеинемии отдельно или в сочетании с пониженным уровнем фолиевой кислоты в крови на прекоцепционном этапе можно считать предикторами формирования ВДНТ плода. Наличие гипергомоцистеинемии является основанием для проведения молекулярно – генетического исследования полиморфизмов MTHFR с целью определения профилактических мероприятий. Определение группы риска по ВДНТ у плода среди женщин репродуктивного возраста и изучение у них показателей, подтверждающих изменения фолатного обмена позволит дифференцировать профилактические меры путем определения сроков начала приема и доз фолиевой кислоты и диетических рекомендаций.

Ключевые слова: врожденные пороки развития ЦНС, spina bifida, факторы риска, группы риска, профилактика.

ALGORITHM OF FORMATION OF RISK GROUPS FOR BIRTH OF CHILDREN WITH NEURAL TUBE DEFECTS AMONG REPRODUCTIVE AGE WOMEN AND DIFFERENTIATED APPROACH TO PREVENTION OF THE SPINAL DISRAPHA

N. Kotova, V. Maychuk

**Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine
(Odessa, Ukraine)**

Summary. The aim of the study was to develop an algorithm of formation of risk groups among reproductive age women for having children with neural tube defects based on the detection of endogenous and exogenous risk factors and to offer a differentiated approach to fetal NTD prevention.

A retrospective analysis of risk factors in women who gave birth to children with NTD (175 women) compared with the control group (60 mothers of children without NTD, congenital malformations and other chromosomal aberrations) and a prospective analysis of the folate cycle metabolic disorders and MTHFR gene polymorphisms C677T and A1298C was carried out. The inclusion criteria for reproductive age women in risk groups for fetal NTD should be regarded as the identification of at least one of the following risk factors: burdened obstetric history on miscarriages and/or prenatal fetal death (OR = 3.4); residence in polluted areas and the using of well water for cooking (OR = 2.7); burdened family history of strokes, heart attacks, varicose disease, vessels thromboembolism and thrombosis (OR = 3.04); burdened family history of gastrointestinal tract and/or reproductive system cancer (OR 2.9); burdened family history of congenital malformations (OR 3.9); congenital malformations in other children in the family (OR 4.36); maternal age older than 35 years (OR = 2.1).

When planning a pregnancy women from risk group are offered to identify levels of homocysteine and folic acid in the blood serum. Availability of hyperhomocysteinemia alone or in combination with low folate levels in the blood at preconception stage can be considered predictive of fetal NTD formation. The presence of hyperhomocysteinemia is the indication for MTHFR polymorphisms identification to determine preventive measures. Definition of risk group for fetal NTD among reproductive age women and detecting changes in folate metabolism, allows to differentiate preventive measures by determining the timing of the beginning of the admission and doses of folic acid and dietary recommendations.

Keywords: CNS malformations, spina bifida, risk factors, risk groups, prevention.