

Консультування з питань профілактики природжених дефектів нервової трубки у дітей під час надання первинної допомоги

В.О. Майчук, Н.В. Котова

Одеський національний медичний університет

Проведено ретроспективний аналіз частоти виникнення природжених вад розвитку (ПВР) ЦНС у дітей, факторів ризику у матерів, які народили дітей з природженими дефектами нервової трубки (ПДНТ) (175 матерів) у порівнянні із контрольною групою (60 матерів дітей без ПДНТ, інших ПВР та хромосомних аберацій), проспективний аналіз ступеня метаболічних порушень фолатного циклу та генетичних поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR.

Установлено, що за 14-річний період досягнуто зниження майже у 2 рази частоти народження дітей з ПВР ЦНС, але не досягнуто зниження частоти народження дітей з важкими формами спінальних дизрафій; зросла питома вага цієї патології серед причин малокової смертності. Збільшилася кількість жінок репродуктивного віку, включених у групу ризику щодо формування ПДНТ у дитини, відповідно до критеріїв: обтяжений акушерський анамнез – у 3,4 разу; обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин – у 3,04 разу, за онкопатологією травного тракту та/або репродуктивної системи – у 2,9 разу, за ПВР – у 3,9 разу; наявність ПВР у інших дітей в цій сім'ї – у 4,36 разу. Доцільно мотивувати жінок з групи ризику звернутися до спеціаліста з медичної генетики та/або планування сім'ї для додаткового обстеження, визначення індивідуального ризику і вибору адекватної профілактичної дози фолієвої кислоти.

При наданні первинної допомоги консультування з питань профілактики дефектів нервової трубки у дітей включає: оцінювання факторів ризику; виявлення жінок, які належать до групи ризику; їх мотивування щодо проведення профілактичних заходів і скерування їх до спеціаліста; оцінювання і підтримка проведення адекватної профілактики ПДНТ фолієвою кислотою.

Ключові слова: *spina bifida, фактори ризику, первинна профілактика, первинна медична допомога.*

За даними ВООЗ приблизно у 1 з 33 новонароджених дітей спостерігаються природжені вади розвитку (ПВР), щорічно приблизно у 3,2 млн дітей є які-небудь форми інвалідності, зумовлені ПВР, що негативно впливає на окремих людей, їхні родини, систему охорони здоров'я і суспільство. За оцінками, у світі від ПВР протягом перших 28 днів життя щорічно вмирають 270 000 дітей. До найбільш важких вад розвитку відносяться також природжені дефекти нервової трубки (ПДНТ), які за поширеністю поступаються тільки ПВР системи кровообігу. За походженням ПДНТ можуть бути результатом дії як спадкових чинників (порушення генів, що кодують фолатний цикл, призводячи до гіпергомоцистеїнемії), так і несприятливих факторів зовнішнього середовища, екзогенного дефіциту вітамінів, застосування медикаментів та ін., але частіше вони мають мультифакторну природу [1].

Існує метод первинної профілактики ПДНТ – вживання 0,4 мг фолієвої кислоти щодня до запліднення та в I триместр вагітності. Завдяки широкому впровадженню цього методу профілактики в низці країн було досягнуто значне скорочення народження дітей зі спінальними дизрафіями та інвалідності і смертності дитячого населення з цієї причини, але повністю елімінувати цю патологію поки не вдалося ніде у світі. Так, за даними Центру з профілактики і контролю захворюваності США, з моменту впровадження рекомендацій з первинної профілактики ПДНТ фолієвою кислотою у 1992 р. за наступні 5 років показник поширеності розщеплення хребта знизився на 31% [2]. Починаючи з 1997 р., Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США та Канади розпочата фортифікація борошна фолієвою кислотою, що привела до зниження захворюваності на ПДНТ майже на 50% [3]. Проте, дослідженнями встановлено, що вживання фолієвої кислоти у стандартній дозі (0,4 мг на добу) або тільки вживання фортифікованих продуктів харчування у багатьох випадках не дозволяє досягти захисних рівнів фолієвої кислоти в організмі (900 нмоль/л) [4, 5]. Тому, з метою зниження ризику ПДНТ плода рекомендували всім жінкам, які планують вагітність (за 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 міс до запліднення та протягом I триместру вагітності (рівень рекомендацій А). Крім того, рекомендується щодня вживати полівітаміни, які містять 0,4 мг фолієвої кислоти, всім жінкам фертильного віку (навіть тим, котрі планують вагітність в даний період), щоб знизити ризик ПДНТ плода у випадку незапланованої вагітності (рівень рекомендацій В) [6]. При цьому встановлено, що носії гомо-/гетерозиготної форми поліморфізму С677Т гена МТНFR (генотипи СТ або ТТ) є групою ризику народження дитини з ПДНТ за рахунок підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові. У цих осіб можна досягти зниження рівня гомоцистеїну до нормального, призначаючи або фолієву кислоту в дозі від 0,4 до 5 мг/добу, або вітамін В₁₂ в дозі від 0,5 до 1 мг/добу, або використовуючи обидва препарати [7].

Первинна профілактика (будь-якої хвороби) є одним з пріоритетів сучасної системи охорони здоров'я, проте досягти її високої ефективності дуже важко, тому що вона вимагає від людини зміни поведінки на більш безпечну, спрямовану на захист власного здоров'я, а у випадку з ПДНТ – на захист здоров'я майбутньої (не завжди планованої) дитини. Суттєвими причинами неповної ефективності первинної профілактики (у тому числі, медикаментозної) є недостатня інформованість населення і мотивованість на її проведення, низький комплаєнс (прихильність) до вживання препарату. У контексті первинної профілактики ПДНТ причиною її неефективності також може бути неадекватна доза препарату: залежно від наявності у жінки тих чи інших спадкових або

Частота народження дітей з ПВР ЦНС і spina bifida в Одеській області за період 2000–2013 рр.

| Рік | Живонароджені | ПВР ЦНС, (абсолютна кількість) | ПВР ЦНС, % | Spina bifida, (абсолютна кількість) | Spina bifida, % | Питома вага ПВР ЦНС у структурі МС | Летальність ПВР ЦНС |
|-----------------------------|---------------|--------------------------------|------------|-------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------|
| 2000 | 20042 | 52 | 2,59 | 9 | 0,45 | 1,08 | 5,77 |
| 2001 | 20423 | 47 | 2,30 | 12 | 0,59 | 1,53 | 8,51 |
| 2002 | 21134 | 36 | 1,70 | 8 | 0,38 | 0,49 | 2,78 |
| 2003 | 22228 | 46 | 2,07 | 17 | 0,76 | 0,43 | 2,17 |
| 2004 | 23343 | 39 | 1,67 | 9 | 0,39 | 0,83 | 5,13 |
| 2005 | 23914 | 46 | 1,92 | 13 | 0,54 | 1,18 | 6,52 |
| 2006 | 25113 | 45 | 1,79 | 21 | 0,84 | 0,73 | 4,44 |
| 2007 | 26760 | 33 | 1,23 | 12 | 0,45 | 0,98 | 9,09 |
| 2008 | 28779 | 23 | 0,80 | 9 | 0,31 | 1,07 | 13,04 |
| 2009 | 28986 | 26 | 0,90 | 15 | 0,52 | 0,71 | 7,69 |
| 2010 | 28690 | 36 | 1,25 | 21 | 0,73 | 0,76 | 5,56 |
| 2011 | 28992 | 31 | 1,07 | 12 | 0,41 | 1,10 | 9,68 |
| 2012 | 30139 | 23 | 0,76 | 10 | 0,33 | 1,12 | 13,04 |
| 2013 | 29072 | 32 | 1,10 | 6 | 0,2 | 0,98 | 9,38 |
| Усього з 2000 р. по 2013 р. | 357614 | 515 | 1,44 | 174 | 0,49 | 0,75 | 5,44 |

екзогенних факторів ризику рекомендації можуть змінюватися. Тому важливим завданням первинної профілактики ПДНТ є виявлення серед жінок репродуктивного віку групи ризику, проведення з ними систематичної і цілеспрямованої консультативної роботи з інформування щодо цієї патології, їх мотивування виконувати рекомендації, а також вибір для них адекватної дози препарату.

Мета дослідження: оптимізація консультативної роботи з питань первинної профілактики ПДНТ у дітей при наданні первинної допомоги.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконували на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та Обласного перинатального центра. Для вивчення поширеності ПВР ЦНС взагалі і ПДНТ зокрема ретроспективно вивчали дані Форми звітності № 31 (річна) «Звіт про медичну допомогу дітям за 20__рік» (затверджена наказом МОЗ України від 31.07.2013 № 665) Одеської області за період 2000–2013 рр. Для виявлення факторів ризику виникнення ПДНТ порівнювали дані пар «мати–дитина» основної (n=174) і контрольної (n=60) груп, для кожного фактора розраховували відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ), показник атрибутивного ризику (АР) ПДНТ – різниця частот події в експонованій і не експонованій фактором ризику частинах вибірки, що дозволяє оцінити кількість випадків ПДНТ, яким можна запобігти за умов повної елімінації впливу окремого фактора. Для оцінювання ступеня метаболічних порушень у сироватці венозної крові жінок визначали: рівень гомоцистеїну (ГЦ) методом високоефективної рідинної хроматографії; рівень фолієвої кислоти методом імунохімічної електрохемілюмінесцентної детекції (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000. Методом ПЦР з використанням комплексу реагентів для ампліфікації «SNP-ЭКСПРЕСС» проводили аналіз генетичних поліморфізмів С677Т та А1298С гена MTHFR (регулює фолатний цикл), у букальному епітелії жінок основної та контрольної груп.

Критерій включення пари «мати – дитина» в основну групу – наявність дітей з різними формами спінальних диз-

рафій (відкриті форми spina bifida, агенезія каудальних відділів хребта, рахізізис); критерій виключення – наявність у дітей хромосомних аберацій. Критерії включення пари «мати – дитина» в контрольну групу – відсутність у дітей ПДНТ; критерії виключення – інші ПВР, наявність органічної чи функціональної патології ЦНС за даними клінічного та інструментального обстеження та наявність хромосомних аберацій.

Для виявлення інформованості лікарів різних спеціальностей з питань фолатопрофілактики ПДНТ проводили їхнє опитування за спеціально розробленою анкетною.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього за період дослідження серед живонароджених дітей Одеської області було зареєстровано 515 випадків ПВР ЦНС (1,44 на 1000), з них 174 – різні форми відкритих спінальних дизрафій (таблиця). З 2000 до 2013 р. частота ПВР ЦНС вірогідно знизилася (ВШ 1,97; 95% ДІ 1,27–3,06), що може пояснюватися, по-перше, результатом реалізації наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження Примірного переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах її надання» від 13.04.2011 № 204, наказу МОЗ України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15.07.2011 р. № 417 (передбачає призначення усім вагітним 400 мкг фолієвої кислоти до 12-го тижня вагітності), а, по-друге, удосконаленням діагностики ПВР плода методом УЗД, та переривання вагітності на ранніх термінах. При цьому за період дослідження не виявлено вірогідного зниження народження дітей із відкритими спінальними дизрафіями (ВШ 1,82; 95% ДІ 0,65–5,10).

У період до 2010 р. виявлено деяке зниження питомої ваги ПВР ЦНС у структурі причин малюкової смертності (МС), зумовлене покращанням якості та своєчасністю нейрохірургічної допомоги, що в свою чергу досягалося певною мірою завдяки покращанню рівня пренатальної діагностики. Проте з 2010 р. встановлено підвищення показника, що, з одного боку, пояснюється зниженням МС від інших причин, а з другого боку, ростом абсолютного

показника летальності від ПВР ЦНС у дітей першого року життя. Це зростання летальності супроводжувалося і спричинювалося зміною структури самих ПВР ЦНС з поступовим переважанням важких форм ПДНТ, а саме рахішизису та енцефалоцеле, які не піддавалися ефективному хірургічному лікуванню.

При порівнянні даних анамнезу матерів основної і контрольної групи були виявлені найбільш значущі фактори ризику розвитку ПДНТ у дітей: ПВР у інших дітей в цій сім'ї (ВШ 4,36; 95% ДІ 1,0–19,2); обтяжений сімейний анамнез за ПВР (ВШ 3,9; 95% ДІ 1,1–13,3), за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин (ВШ 3,04; 95% ДІ 1,4–2), за онкопатологією травного тракту та/або репродуктивної системи (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,3–6,2); вік матері більше 35 років (ВШ 2,1; 95% ДІ 1,0–4,4); відсутність фолатопрофілактики (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,01–2,86), обтяжений акушерський анамнез за викиднями та/або пренатальною смертю плода (ВШ 3,4; 95% ДІ 1,7–6,9); проживання в екологічно забруднених районах (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,4–5,0). Установлено, що не отримували фолатопрофілактику в основній групі 70,2%, а в контрольній групі – 41,6% матерів. Розрахунок АР показав, що за умови повної елімінації цього фактора ризику можна було б запобігти 40% випадків ПДНТ, а при елімінації такого фактора ризику, як куріння жінки, можна було б запобігти 33% випадків ПДНТ.

У ході дослідження було встановлено: 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; носійство мутантних алелів С677Т і А1298С гена МТНFR зустрічалося вірогідно частіше у матерів основної групи, ніж контрольної ($p \leq 0,05$). Тобто значна частина жінок основної групи мала доведену гіпергомощістемію і генетичну схильність до порушення фолатного циклу та обміну ГЦ, тому потребувала більш високої дози фолієвої кислоти для запобігання народження дитини з ПДНТ.

Виявлені фактори ризику свідчать, що лікарі, які надають первинну (у тому числі, первинну педіатричну) допомогу, мають широкий доступ до жінок репродуктивного віку і можуть виявляти з їх числа групу ризику з народження дитини з ПДНТ, тому що добре знають сімейний анамнез і тісно контактують із сім'ями, де є діти із ПВР. Тому ці спеціалісти повинні володіти достатніми знаннями питань первинної профілактики ПДНТ, активно рекомендувати ці заходи, своєчасно скеровувати цих жінок до відповідних спеціалістів для поглибленого обстеження (у тому числі, біохімічного і молекулярно-генетичного з метою виявлення генетичної схильності до цієї патології) та індивідуального вибору адекватної дози фолієвої кислоти. Аналіз анкетування лікарів, які надають первинну (у тому числі, первинну педіатричну) допомогу, виявив їхню добру інформованість при необхідності фолатопрофілактики, проте вони володіють недостатньою інформацією про фактори ризику виникнення ПДНТ і необхідність диференційованого підходу до вибору дози препарату жінкам з групи ризику. Значна частина респондентів вважає, що питаннями первинної профілактики ПДНТ повинні займатися тільки медичні генетики та акушери-гінекологи.

Згідно з наказом МОЗ України «Про затвердження та впровадження Примірного переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах її надання» від 13.04.2011 № 204, первинна допомога передбачає «індивідуальні і групові консультації з профілактики інфекцій, що передаються стате-

вим шляхом (ПСПШ), ПСПШ/ВІЛ, планування сім'ї, методів контрацепції, спадкових захворювань, профілактики вроджених вад розвитку (насамперед, за допомогою фолієвої кислоти), репродуктивних ризиків, ендемічних хвороб, імунопрофілактики». Виходячи із наведеного вище, пропонуємо наступний алгоритм консультування жінок репродуктивного віку при наданні первинної (у тому числі, первинної педіатричної) допомоги: 1) оцінювання факторів ризику виникнення ПДНТ у дитини; за їх відсутності – рекомендація фолієвої кислоти у дозі 0,4 мг щоденно, раціональне харчування (фолієва кислота є в більшості рослинних продуктів, що мають листя, в зелених овочах, рибі та печінці) і відмова від шкідливих звичок; у разі виявлення факторів ризику (особливо, обтяженого сімейного з тромбофілії та онкопатології або акушерського анамнезу) – обґрунтування необхідності обстеження і скеровування жінки до спеціалістів з медичної генетики та/або планування сім'ї для проведення поглибленого обстеження і вибору адекватної дози препарату; 2) мотивування жінки з поясненням її персонального ризику виконувати рекомендації з профілактики ПДНТ; 3) оцінювання та підтримка виконання рекомендацій з профілактики ПДНТ при наступних візитах, включаючи прихильність до вживання фолієвої кислоти у адекватній дозі.

ВИСНОВКИ

1. Завдяки впровадженню в країні рекомендацій з первинної профілактики природжених дефектів нервової трубки (ПДНТ) за допомогою фолієвої кислоти за 14-річний період досягнуто зниження майже у 2 рази частоти народження дітей з природженими вадами розвитку (ПВР) ЦНС, проте не досягнуто зниження частоти народження дітей з важкими формами спінальних дизрафій; при цьому на фоні зниження малокової смертності зросла питома вага цієї патології серед причин смерті дітей першого року життя, що свідчить про необхідність пошуку нових шляхів і резервів підвищення ефективності первинної профілактики ПДНТ у дітей.

2. Критерії включення жінок репродуктивного віку до групи ризику з формування ПДНТ у дитини і ймовірністю спадкової схильності до цього: обтяжений акушерський анамнез – у 3,4 рази; обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин – у 3,04 рази, за онкопатологією травного тракту та/або репродуктивної системи – у 2,9 рази, за ПВР – у 3,9 рази; наявність ПВР у інших дітей в цій сім'ї – у 4,36 рази.

3. Ураховуючи, що жінкам з генетичною схильністю до порушення фолатного циклу для запобігання народження дитини з ПДНТ необхідні значно більш високі дози фолієвої кислоти, при наданні первинної допомоги доцільно мотивувати жінок з групи ризику звернутися для додаткового обстеження до спеціаліста з медичної генетики та/або планування сім'ї для визначення індивідуального ризику і вибору адекватної профілактичної дози фолієвої кислоти.

4. Для підвищення ефективності первинної профілактики ПДНТ у дітей необхідно покращувати рівень інформованості з цього питання лікарів, які надають первинну (у тому числі, первинну педіатричну) допомогу; вони мають широкий доступ до жінок репродуктивного віку, добре знають сімейний анамнез і тісно контактують із сім'ями дітей із ПВР, можуть виявляти серед жінок групу ризику та при наданні консультативної допомоги впливати на прийняття рішення жінками щодо елімінації екзогенних факторів ризику, додаткового обстеження для виявлення генетичної схильності до цієї патології, прихильності до вживання фолієвої кислоти.

Консультирование по вопросам профилактики врожденных дефектов нервной трубки у детей при оказании первичной помощи
В.О. Майчук, Н.В. Котова

Проведен ретроспективный анализ частоты возникновения врожденных пороков развития (ВПР) ЦНС у детей, факторов риска у матерей, родивших детей с врожденными пороками нервной трубки (ВДНТ) (175 матерей) по сравнению с контрольной группой (60 матерей детей без ВДНТ, других ВПР и хромосомных aberrаций), проспективный анализ степени метаболических нарушений фолатного цикла и генетических полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR.

Установлено, что за 14-летний период достигнуто снижение почти в 2 раза частоты рождения детей с ВПР ЦНС, но не достигнуто снижения частоты рождения детей с тяжелыми формами спинальных дизрафий; возрос удельный вес этой патологии среди причин младенческой смертности. Увеличилось количество женщин репродуктивного возраста, включенных в группу риска по формированию ВДНТ у ребенка, соответственно критериям: отягощенный акушерский анамнез – в 3,4 раза; отягощенный семейный анамнез по инсультам, инфарктам, варикозной болезни, тромбозам и тромбозам сосудов – в 3,04 раза, по онкопатологии пищеварительного тракта и/или репродуктивной системы – в 2,9 раза, по ВПР – в 3,9 раза; наличие ВПР у других детей в этой семье – в 4,36 раза. Целесообразно мотивировать женщин из группы риска обратиться к специалисту по медицинской генетике и/или планированию семьи для дополнительного обследования, определения индивидуального риска и выбора адекватной профилактической дозы фолиевой кислоты. При оказании первичной помощи консультирование по вопросам профилактики дефектов нервной трубки у детей включает: оценку факторов риска; выявление женщин, относящихся к группе риска; их мотивирование на проведение профилактических мероприятий и направления их к специалисту; оценка и поддержка проведения адекватной профилактики ВДНТ фолиевой кислотой.

Ключевые слова: *spina bifida, факторы риска, первичная профилактика, первичная медицинская помощь.*

Consulting on prevention of congenital neural tube defects in children in primary care
V. Maychuk, N. Kotova

A retrospective analysis of the incidence of CNS congenital defects in children, the risk factors in mothers who gave birth to children with NTD (175 women) compared with the control group (60 mothers of children without NTD, congenital defects and other chromosomal aberrations), and a prospective analysis of the degree of the folate cycle metabolic disorders and MTHFR C677T/A1298C gene polymorphisms analysis was conducted.

The reduction in the frequency of children born with congenital malformations of the CNS of nearly 2 times was found during a 14-year period, but a reduction in the frequency of children born with severe spinal disraphia has not been achieved. Increased proportion of this pathology among the causes of infant mortality was also identified. Risk factors that increase chances for having child with NTD for women of childbearing age are: burdened obstetrical history – to 3.4 times; family history of stroke, heart attack, varicose disease, thrombosis – to 3.04 times, cancer pathology of the gastrointestinal tract and/or reproductive system – to 2.9 times; family history of congenital malformations – to 3.9 times; congenital malformations in other children in this family – to 4.36 times. It is advisable to motivate women from high risk groups to consult a specialist in medical genetics and/or family planning for further investigation, the individual risk and the appropriate prophylactic dose of folic acid determination.

Key words: *spina bifida, risk factors, primary prevention, primary care.*

Сведения об авторах

Майчук Владислава Олеговна – кафедра педиатрии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (068) 823-30-92. E-mail: vlada.md@rambler.ru

Котова Наталия Владимировна – кафедра педиатрии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 748-26-70. E-mail: nvkotova@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. ВОЗ. Пороки развития. Информационный бюллетень №370. – Январь 2014 г.
2. Spina bifida. Data and Statistics in the United States. – 2006. – <http://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/data.html>
3. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // *N Engl J Med.* – 2007. – N 357(2). – P. 135 – 142.
4. Bar-Oz B. Folateforti? cation and supplementation-are wethereyet? / B. Bar-Oz, G. Koren, P. Nguyenetal // *ReprodToxicol.* – 2008. – N 25 (4). – P. 408–412.
5. Quantifyingtheeffectoffolicacid // *Lancet.* – 2001. – N 358 (9298). – P. 2069–2073.
6. AmericanAcademyofFamilyPhysicians. SummaryofRecommendationsforClinicalandPreventiveServices. March 2008. – http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf
7. Мирошниченко И.И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. Мирошниченко, С.Н. Птицына, Н.Н. Кузнецова и др. // *Русский медицинский журнал*, № 4, 2009. – С. 224–228.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015