

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (274) 2018



GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (274) 2018

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллинер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsy (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEK INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ У ДЕТЕЙ

Котова Н.В., Майчук В.О., Федоренко О.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

По данным ВОЗ, ежегодно 3,2 миллиона детей рождаются с врожденными пороками развития (ВПР), которые являются причиной инвалидности детей и негативно влияют на их здоровье и благополучие их семей, систему здравоохранения и общество. Врожденные дефекты нервной трубки (ВДНТ), включая spina bifida и анэнцефалию, занимающие второе место по частоте среди всех пороков развития, относятся к наиболее тяжелым порокам [1]. Показатели распространенности ВДНТ на сегодняшний день самые высокие в Украине, в сравнении со странами Европы (18 на 10000 населения) [4].

Выявлен целый ряд факторов риска формирования ВДНТ у плода - экологическая ситуация, стиль жизни и питание женщин, наследственная предрасположенность [1]. Одним из самых частых факторов риска формирования ВДНТ у плода является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [2]. Установлено, что полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) ассоциируется с нарушением фолатного обмена в организме матери и с развитием гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [9].

Профилактический прием всеми женщинами репродуктивного возраста фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг позволяет снизить риск развития ВДНТ на 70-80% [3]. По данным Центра контроля и профилактики заболеваний, с момента внедрения фолатпрофилактики в США в 1992 г. за последующие 5 лет показатель распространенности ВДНТ снизился на 31%. Фортификация продуктов питания (муки) в США и Канаде позволила снизить частоту формирования ДНТ на 50%. В странах Европы и Азии, где нет законодательно закрепленной полномасштабной фортификации продуктов, показатели распространенности ВДНТ более высокие [13]. Прием фолиевой кислоты в стандартной дозе и / или использование фортифицированных продуктов питания не позволяет достичь защитного уровня фолиевой кислоты в организме женщины при генетической детерминированности нарушения фолатного обмена или при сочетании нескольких факторов риска [5]. Доказано, что женщинам, у которых уже была беременность или роды ребенком со спинальной дизрафией или они принимают препараты - антагонисты фолиевой кислоты (например, противосудорожные или триметаприм) рекомендована профилактическая доза фолиевой кислоты 4-5 мг в сутки [11,14]. Однако существует множество других экологических или генетических факторов с высоким риском рождения ребенка с ВДНТ [7,9].

Целью исследования явилась разработка алгоритма выявления женщин репродуктивного возраста с риском рождения ребенка с врожденными дефектами нервной трубки и, в случае выявления, определение профилактической дозы фолиевой кислоты.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев ВДНТ в Одесской области (Украина) за 2000-2013 гг. Изучалась частота рождения детей с ВПР ЦНС и ВДНТ, факторы риска формирования ВДНТ у детей. Данные матерей 175 детей с открытыми формами спинальных дизрафий (I группа) сравнивали с таковыми матерей 60 детей без пороков развития (II группа). Хромосомных aberrаций у детей не выявлено. В 2009-2013 гг. проспективно изучали уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина и наличие полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR у 59 детей с ВДНТ (IA группа) и их матерей (IB группа) и 45 детей без врожденных пороков развития (IIA группа) и их матерей (IIB группа). Уровень фолиевой кислоты определяли методом иммунохимической электрохемилюминисцентной детекции (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Germany); уровень гомоцистеина - методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; полиморфизмы гена MTHFR в венозной крови - методом полимеразной цепной реакции с использованием комплекта реагентов для амплификации "SNP-ЭКСПРЕСС".

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программ Excel, STATISTICA 7.0 и on-line-калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis), рассчитывали t-критерий Стьюдента или критерий χ^2 , разница считалась достоверной при $p \leq 0,01$ или $p < 0,05$. Взаимосвязь двух признаков рассчитывали методом корреляционного анализа по Пирсону (r), связь (ассоциацию) двух качественных признаков оценивали по методу Кендалла (t), качественный и количественный признаки - по методу Спирмена (r). По показателям корреляции или ассоциации оценивали прямую или обратную силу взаимосвязи: до 0,25 - слабая, от 0,25 до 0,75 - умеренная, 0,75 и больше - сильная. Для выявления факторов риска рассчитывались отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и показатель атрибутивного риска (АР) возникновения ВДНТ у детей, регрессию определенных факторов риска рассчитывали посредством «Feature Selection and Variable Filtering» модуля интеллектуального анализа данных (Datamining). С помощью уравнения Харди-Вайнберга описывали соответствие распределения частот генотипов в ис-

следуемой выборке закономерности, в соответствии с которой частоты генотипов приходят в равновесное состояние за 1 поколение для 1 локуса или без симптомов для более, чем 1 локуса.

Результаты и их обсуждение. За 14-летний период у детей, рожденных живыми, зарегистрировано 515 случаев ВПР ЦНС (14,4 на 10000 новорожденных). Spina bifida aperta выявлена у 175 новорожденных (4,9 на 10000 новорожденных; 33,8% всех врожденных пороков развития ЦНС). С 2000 г. до 2013 г. частота рождения детей ВПР ЦНС снизилась (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,27–3,06), а частота рождения детей с ВДНТ не изменилась (ОШ 1,82; 95% ДИ 0,65–5,10). В 34,4% случаев ВДНТ выявлен антенатально при ультразвуковом исследовании плода, в остальных случаях диагноз установлен после рождения ребенка. Наблюдались следующие формы ВДНТ: рахишизис – 29,7%; менингомиелорадикулоцеле – 37,5%; менингоградикулоцеле – 25%; миелоцистоцеле – 3,12%; менингоцеле – 4,7%. По локализации преобладали расщелины позвоночника пояснично-крестцовой области (78%). За период исследования выявлено увеличение удельного веса тяжелых форм ВДНТ (рахишизис, комбинированные формы и энцефалоцеле) и уменьшение удельного веса легких оболочечных и корешковых форм (менингоцеле и менингоградикулоцеле). Показатель летальности детей с ВПР ЦНС по годам колебался в пределах от 2,17% до 13,04% и находился в прямой корреляции с увеличением числа тяжелых форм пороков, таких как энцефалоцеле и рахишизис.

По распределению частот рождения детей со spina bifida aperta в Одесской области выделены три территориальных домена. В первом территориальном домене зарегистрирована высокая частота рождения детей с ВДНТ: 37–45 на 10 000 новорожденных в г. Одессе и близ лежащих к городу районах, а также 3 других крупных городах юга области (г. Белгород-Днестровский, г. Ильичевск, г. Южный). Эти города и районы области характеризуются развитой промышленностью и значительным загрязнением окружающей среды, прежде всего, воздуха и прибрежных вод Черного моря. Во втором территориальном домене выявлены средние показатели частоты ВДНТ (19 на 10 000 новорожденных). В этот территориальный домен вошли аграрные районы Придунавья и Бессарабии, которые характеризуются низким качеством питьевой воды и значительной пестицидной нагрузкой. В остальных районах Одесской области зарегистрированы спорадические случаи ВДНТ. В этих сельских районах отсутствуют крупные промышленные предприятия, слабо развит агропромышленный комплекс и экологически чистая питьевая вода.

Оценивались факторы риска развития ВДНТ, выбранные эмпирически с учетом данных анализа литературы. В результате статистической обработки выявлен ряд прогностически значимых факторов риска формирования ВДНТ у детей (таблица 1).

Сравнение результатов исследования уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина в венозной крови с помощью расчета критерия Стьюдента выявило, что у матерей IB группы по сравнению с матерями IB группы понижен уровень фолиевой кислоты ($t=-2,16$, $p<0,01$) и повышен уровень гомоцистеина ($t=-4,95$, $p<0,001$). Выявлена сильная обратная корреляционная связь между этими показателями ($r=-0,71$; $p<0,01$). Данные представлены в таблице 2.

Выявленные у матерей IB группы изменения биохимических маркеров нарушения фолатного обмена коррелировали с изменениями генотипов по полиморфизму гена MTHFR C677T и A1298C (таблица 3).

Распределение генотипов по полиморфизму C677T гена MTHFR у детей IA группы со spina bifida aperta: ожидаемая гетерозиготность составила для данного массива 28,8 при наблюдаемой – 40,0, а распределение в целом не отвечало уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=9,07$ $p<0,01$). При этом частота мажорного аллеля C / C составила 0,60, а мутантного – 0,40. Распределение частот генотипов у матерей (IB группа) и детей с spina bifida aperta (IA группа) практически не отличалось ($\chi^2=2,09$ $p>0,05$). При этом частота мажорного C / C аллеля составила 0,61, а мутантного – 0,39. При оценке распределения соответствующих генотипов в контрольной группе установлено, что как у матерей (IB группа) так и у их здоровых детей (IIA группа), он был равновесным и отвечал уравнению Харди-Вайнберга (соответственно $\chi^2=0,7$; $p<0,05$ и $\chi^2=3,67$; $p>0,05$). При этом значение ожидаемой гетерозиготности составило, соответственно, 8,89 и 15,56 (частота мажорного аллеля составила у матерей 0,89, а у детей – 0,78, частота мутантного – соответственно 0,39 и 0,22).

Распределение генотипов детей с spina bifida aperta (IA группа) по полиморфизму A1298C отвечало уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,13$; $p<0,05$), при частоте мажорного аллеля 0,93. Распределение генотипов матерей детей с spina bifida aperta (IB группа) было неравновесным ($\chi^2=4,33$; $p<0,05$), что соответствует частоте мажорного аллеля 0,64 при ожидаемой гетерозиготности 27,59. Установлено неравномерное распределение частоты генотипов по функциональному полиморфизму A1298C гена MTHFR в II группе: у матерей расчетный критерий составил $\chi^2=5,0$ при критическом уровне 3,8, а у их детей – $\chi^2=15,18$ ($p<0,05$), а частота мажорного аллеля A составила соответственно 0,82 и 0,87 при ожидаемом количестве гетерозигот в выборке 14,69 и 11,28.

Установлена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и полиморфизмами гена MTHFR. В IB группе отмечается достоверная ассоциация между гетерозиготным состоянием по аллелю C677T гена MTHFR и высоким уровнем гомоцистеина ($t=-0,67$; $p<0,01$). При этом изолированное генотипирование по одному из полиморфизмов с целью прогнозирования развития ВДНТ у плода недостаточно обоснованно,

Таблица 1. Факторы риска развития врожденных дефектов нервной трубки у плода

Факторы риска	Основная группа (n=175)		Контрольная группа (n=60)		ОШ	ДИ (95%)	χ^2	p
	n	%	n	%				
Отягощенный семейный анамнез по ВПР (сердце, пищеварительный тракт, волчья пасть)	30	17,1	3	5	3,9	1,1- 13,3	4,5	0,03
ВПР у других детей в этой семье	23	13,1	2	3,3	4,36	1,0- 19,2	3,6	0,05
Отягощенный семейный анамнез по инсульту, инфаркту, варикозной болезни, тромбозам, тромбозам сосудов	71	40,6	11	18,3	3,04	1,4-6,2	8,8	0,004
Отягощенный семейный анамнез по онкологической патологии пищеварительного тракта, дыхательной и/или репродуктивной системы	59	33,7	9	15	2,9	1,3-6,2	6,7	0,01
Возраст матери больше 35 лет	57	32,5	11	18,3	2,1	1,0-4,4	3,7	0,05
Ожирение у матери (ИМТ \geq 30)	38	21,7	7	11,6	2,1	0,8- 4,9	2,3	0,12
Сахарный диабет 2 типа у матери	29	16,5	4	6,6	2,7	0,9-8,2	2,8	0,09
Варикозная болезнь у матери	21	12	5	8,3	2,7	0,5-4,1	0,3	0,58
Отсутствие профилактического приема фолиевой кислоты	123	70,2	25	41,6	1,1	1,8- 6,0	14,5	0,0008
Активное курение матери	11	6,2	2	3,3	3,3	0,4-9,0	0,3	0,59
Экспозиция вторичного табачного дыма (пассивное курение)	96	54,8	22	36,6	1,9	1,1-3,8	5,2	0,02
Употребление матерью больше, чем 1 чашки кофе в день	34	19,4	7	11,6	2,09	0,7-4,3	1,4	0,24
Лихорадка / прием горячих ванн в I триместре беременности	49	28	6	10	1,8	1,4- 8,6	7,1	0,008
Проживание в помещении с печным отоплением углем	31	17,7	6	10	1,9	0,7-5,5	1,5	0,2
Использование колодезной воды при приготовлении еды	94	53,7	18	30	2,7	1,4-5,0	9,1	0,003
Работа матери на вредном производстве	26	14,8	3	>5	3,3	0,9- 11,3	3,2	0,07
Отягощенный акушерский анамнез	81	46,2	12	20	3,4	1,7- 6,9	11,8	0,001

Таблица 2. Уровень фолиевой кислоты и гомоцистеина в венозной крови у детей и их матерей

Группа	Фолиевая кислота (нг/мл)	Гомоцистеин (мкмоль/л)
IA (n=59)	8,2±0,6	7,2±0,4
IB (n=59)	6,8±0,6	11,3±0,4
IIA (n=45)	9,3±0,5	6,6±0,4
IIB (n=45)	8,7±0,7	7,7±0,5

Таблица 3. Генотипы детей и матерей в группах исследования по полиморфизмам гена MTHFR

Группы		Полиморфизм гена MTHFR C677T			Полиморфизм гена MTHFR A1298C		
		Генотип C/C	Генотип C/T	Генотип T/T	Генотип A/A	Генотип A/C	Генотип C/C
I (n=123)	IA	17	38	4	21	34	4
	IB	16	44	4	24	36	4
II (n=90)	IIA	35	10	0	35	10	0
	IIB	25	20	0	40	5	0

что, вероятно, объясняется малыми размерами выборки (ОШ 7,25; 95% ДИ 0,09-610,34). При наличии обоих мутантных аллелей даже в гетерозиготном состоянии прогностическая точность генотипирования увеличивается – риск формирования ВДНТ у детей таких женщин увеличивается на порядок (ОШ 10,8; 95% ДИ 7,1-16,5). Это позволяет рассматривать генотипирование по функциональным полиморфизмам C677T и A1298C гена MTHFR как ценный диагностический инструмент, который дает возможность прогнозировать риск возникновения различных форм спинальных дизрафий и корректировать тактику профилактики фолиевой кислотой.

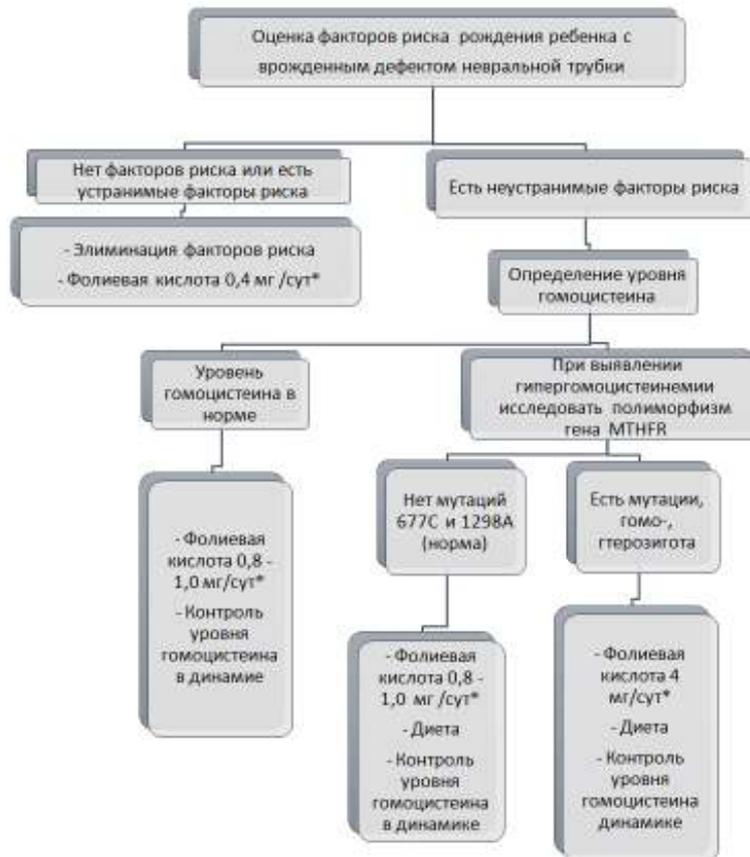
Спинальные дизрафии являются распространенной патологией в Украине и встречаются значительно чаще, чем в других экономически развитых странах Европы и мира. Наряду с продолжением государственных программ первичной профилактики *spina bifida* (популяризация здорового питания, фортификация продуктов питания и прием женщинами фертильного возраста фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг в сутки), одним из путей повышения эффективности профилактики ВДНТ является оценка индивидуального риска будущих матерей для выявления среди них женщин с высоким риском, что требует повышения профилактической дозы фолиевой кислоты. В эту группу риска могут входить женщины с генетически детерминированными нарушениями фолатного обмена, или наличием экзогенных факторов риска.

В ходе исследования выявлена неравномерность распределения частоты рождения детей с данной патологией в Одесской области (Украина) и установлена прямая связь частоты ВДНТ у детей с проживанием матерей на территориях с развитой промышленностью, а также в меньшей степени – в сельских районах с недостаточным качеством питьевой воды, что подтверждает данные литературы о влиянии состояния окружающей среды на риск формирования ВДНТ [6,10].

Анализ факторов риска также подтвердил, что на формирование ВДНТ влияют факторы окружающей среды, особенности питания женщины, ее заболевания / прием медикаментов в связи с этими заболеваниями, генетические нарушения фолатного обмена. Все выявленные нами факторы риска формирования ВДНТ у плода можно разделить на 2 большие группы: 1) те, что можно элиминировать при планировании беременности; 2) те, что нельзя элиминировать при планировании беременности, в том числе, наследственные.

Прогностически значимые факторы риска, такие как отсутствие прекоцепционной профилактики ВДНТ фолиевой кислотой (АР 0,4), экспозиция вторичного табачного дыма (АР 0,33), лихорадка/прием горячих ванн в I триместре беременности (АР 0,64), использование колодезной воды для приготовления пищи (АР 0,44) могут быть элиминированы. При выявлении у женщины этих факторов риска формирования ВДНТ у плода необходимо провести ее консультирование, которое должно мотивировать женщину принимать с целью профилактики фолиевую кислоту / поливитамины, содержащие фолиевую кислоту, рационально питаться, использовать качественную питьевую воду для приготовления пищи, элиминировать влияния вторичного табачного дыма.

Прогностически значимые факторы риска - отягощенный семейный анамнез по инсульту, инфаркту, тромбозам, ВПР, злокачественным новообразованиям (АР 0,54–0,7), отягощенный акушерский анамнез (АР 0,56), заболевания матери (например, варикозная болезнь), наличие ВПР у других детей в этой семье (АР 0,74), нельзя элиминировать до наступления следующей беременности. Целым рядом исследований доказано, что возникновение и развитие данной патологии связано с мутациями гена MTHFR, поэтому данные факторы риска следует рассматривать, как предикторы наследственной предрасположенности



примечание: * - прием фолиевой кислоты рекомендуется за 3 мес до планируемой беременности и в ее I триместре

Рис. Алгоритм определения индивидуального риска женщины по рождению ребенка со Spina bifida и дифференцированного подхода к профилактическому назначению фолиевой кислоты

к развитию ВДНТ у детей [6,7,9]. Выявление одного из этих факторов риска является поводом для медико-генетического консультирования и дополнительного обследования женщин, цель которого – выявление гипергомоцистеинемии и генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена путем изучения функциональных полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНFR.

Исходя из изложенного выше, предлагаем алгоритм оценки индивидуального риска женщин репродуктивного возраста по развитию ВДНТ у их детей и дифференцированного назначения фолиевой кислоты для первичной профилактики данной патологии. Алгоритм предусматривает оценку и выявление факторов риска развития ВДНТ у детей на этапе первичной медицинской помощи. Всех женщин репродуктивного возраста необходимо консультировать по вопросам профилактики ВДНТ у плода и всем им следует рекомендовать принимать фолиевую кислоту в стандартной дозе, рационально питаться и элиминировать имеющиеся факторы риска, обусловленные стилем жизни. Если у женщины выявлены факторы генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена или средовые факторы риска, которые невозможно элиминировать, то ей рекомендуется дополнительное обследование, которое

включает определение уровня гомоцистеина, а при наличии ГТЦ и полиморфизмов гена МТНFR.

Всем женщинам рекомендуется употреблять в пищу продукты, богатые фолатами, однако фолиевая кислота/поливитамины, содержащие фолиевую кислоту необходимы для достижения в крови уровня фолиевой кислоты, достаточного для профилактики ВДНТ у плода (доказательность рекомендаций – III, настоятельность рекомендаций – А). В научной литературе и профилактических рекомендациях разных стран широко обсуждается вопрос выбора профилактической дозы фолиевой кислоты. Поскольку более, чем 50% случаев беременности наступает незапланированно, в большинстве стран женщинам фертильного возраста рекомендуют ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе 0,4–0,8 мг (доказательность рекомендаций – II-2, настоятельность рекомендаций – А). Женщинам, которые планируют беременность (при отсутствии в анамнезе беременность плодом с ВДНТ) рекомендуется прием фолиевой кислоты или поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, в дозе 0,4 – 0,8 мг ежедневно, начиная за 3 месяца до зачатия и в течение первого триместра беременности (доказательность рекомендаций – II-2, настоятельность рекомендаций – А) [3,5,11].

Установлено, что прием фолиевой кислоты в стандартной дозе не позволяет достичь защитных уровней фолиевой кислоты в организме и случаях генетической детерминированности нарушения фолатного цикла или при сочетании генетических и экзогенных неблагоприятных факторов [8,9]. Поэтому женщинам, которые имели беременность плодом или ребенка с любой формой ВДНТ, имеют ожирение, или сахарный диабет, принимают медикаменты – антагонисты фолиевой кислоты, или принадлежат к этнической группе высокого степени риска (например, сикхи) рекомендуется использование фолиевой кислоты в дозе 4-5 мг в сутки на прекоцепционном этапе и в первом триместре беременности, а так же диета с пониженным содержанием метионина; с 12 недель после оплодотворения в течение беременности и в послеродовом периоде (4-6 недели или весь период грудного вскармливания) рекомендуется употреблять поливитамины с фолиевой кислотой в дозе 0,4-1,0 мг в сутки (доказательность рекомендаций – II-2, настоятельность рекомендаций – А) [2,5,11]. Вопрос о назначении более высоких доз фолиевой кислоты также обсуждается, если женщины имеют сиблингов или близких кровных родственников с данной патологией. В таких случаях рекомендуется принимать фолиевую кислоту в дозе 0,8 – 1,0 мг в сутки (доказательность рекомендаций – II-2, настоятельность рекомендаций – А). Выявление мутаций гена МТНFR также является показанием для приема более высоких доз фолиевой кислоты при планировании беременности, однако дозы не уточняются [8,11].

В случае обнаружения ГГЦ, не обусловленной генетическими мутациями, доза фолиевой кислоты и сроки ее профилактического приема не изменяются, но при этом рекомендована диета с ограниченным содержанием метионина и контроль уровня гомоцистеина в крови [12].

Учитывая все выше сказанное, предлагаем алгоритм определения индивидуального риска женщины репродуктивного возраста по рождению ребенка с ВДНТ и дифференцированного подхода к профилактическому назначению фолиевой кислоты, который позволит повысить эффективность профилактики спинальных дизрафий у детей (рис.).

Заключение. Для повышения эффективности профилактики формирования ВДНТ у детей целесообразно дифференцированно подходить к выбору дозы фолиевой кислоты у женщин. Необходимо всем женщинам репродуктивного возраста рекомендовать здоровое питание с достаточным содержанием фолатов и прием фолиевой кислоты ежедневно в дозе 0,4 мг. При этом при планировании беременности необходимо оценивать индивидуальный риск каждой женщины по развитию у ее плода спинальной дизрафии. Для определения индивидуального риска необходимо выявлять экзогенные факторы риска по наличию генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена и неустранимые факторы риска. Выявление биохимических и молекулярно-генетиче-

ских маркеров нарушения фолатного обмена позволит индивидуально подбирать оптимальную профилактическую дозу фолиевой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пороки развития. ВОЗ: Информационный бюллетень N370, 2015 г.
2. Ansari R., Mahta A., Mallack E., Luo J.J. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review // J Clin Neurol. 2014; 10(4): 281–288.
3. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folic acid supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 12: Art. No.: CD007950.
4. European Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. data uploaded 23/01/2018.
5. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Public Health (AJPH) 2016; 106(1A): e24-e34.
6. Greene N.D.E., Copp A.J. Neural Tube Defects // Annu Rev Neurosci. 2014; 37: 221–242.
7. Hickey S.E. et al. Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing // ACMG Practice Guidelines 2013; 15(2): 153-156.
8. Kennedy D., Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. // Canadian Family Physician. 2012; 58(4): 394–397.
9. Liew S.C., Das-Gupta E. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases // European Journal of Medical Genetics 2015; 5: 1–10.
10. Nieuwenhuijsen M.J., Dadvand P., Grellier J. et al. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. // Environmental Health 2013; 12: 6.
11. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. SOGC clinical practice guideline. 2015; 324: 1-16.
12. Riddell L.J., Chisholm A., Williams S., Mann J. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. Am J Clin Nutr 2000; 71:1448–54.
13. Spina bifida: Data and Statistics. <https://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/data.html>
14. WHO: Integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). Prevention of neural tube defects.

SUMMARY

THE DIFFERENTIATED APPROACH TO PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS IN CHILDREN

Kotova N., Maichuk V., Fedorenko O.

Odessa National Medical University, Ukraine

Neural tube defects occupy second place in frequency after the defects of the cardiovascular system. The folic acid metabolism violation and hyperhomocysteinemia in

women are proved to be the leading risk factors for the NTD of the fetus. Polymorphism of the 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) is a genetic determinant of folate metabolism violation. Admission of folic acid in a standard dose of 0.4 mg and / or the use of fortified foods does not allow reaching the protective level of folic acid if there is a mutation of the MTHFR gene or when several risk factors combine, which requires a higher dose of folic acid.

The aim of the study is to develop an algorithm for the identification of women of reproductive age with the risk of having a child with NTD and to apply differentiated approach to the choice of a preventive dose of folic acid.

A retrospective analysis of NTD cases in the Odessa region (Ukraine) for 2000-2013 was carried out. The frequency of the birth of children with CNS defects and NTD, risk factors of NTD in children were studied. Mothers and their children with NTD were evaluated for the level of folic acid, homocysteine and the presence of C677T and A1298C MTHFR polymorphisms.

The incidence of spina bifida aperta is 4.9 per 10,000 newborns. Two groups of significant risk factors for the NTD in children were identified: 1) risk factors that can be eliminated - the absence of preconceptional pre-

vention of NTD with folic acid (AR 0.4), second-hand tobacco smoking (AR 0.33), fever/hot baths in the first trimester of pregnancy (AR 0.64), use of well water for cooking (AP 0.44); 2) risk factors that can not be eliminated, and which indicate a genetic risk of NTD - a family history of a stroke, heart attack, thrombosis, congenital malformations, malignant tumors (AR 0.54-0.7), an obstetrical history of miscarriage (AR 0.56), mother's diseases (varicose disease, obesity), NTD in other children in this family (AR 0.74). The mothers of children with NTD showed a decreased level of folic acid and an increased level of homocysteine in addition to the correlation of hyperhomocysteinemia with the mutations of the MTHFR gene.

The algorithm for assessing the individual risk of having a child with NTD includes the evaluation of risk factors. If a genetic factor of folate metabolism violation or environmental risk factors that can not be eliminated are found, we recommend an additional examination. It includes determining the level of homocysteine and the MTHFR polymorphisms (in the case of hyperhomocysteinemia), which will identify the required dose of folic acid.

Keywords: spina bifida, risk factors, prevention.

РЕЗЮМЕ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ У ДЕТЕЙ

Котова Н.В., Майчук В.О., Федоренко О.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Врожденные дефекты нервной трубки (ВДНТ) занимают второе место по частоте после пороков сердечно-сосудистой системы. Доказано, что нарушение у женщин фолатного обмена и гипергомоцистеинемия, как его следствие, являются ведущими факторами риска формирования ВДНТ плода. Полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) является генетической детерминантой нарушения фолатного обмена. Прием фолиевой кислоты в стандартной дозе 0,4 мг и/или использование обогащенных продуктов питания не позволяет достичь защитного уровня фолиевой кислоты в организме женщины при наличии мутации гена МТНФР или при сочетании нескольких факторов риска, что требует назначения более высокой дозы фолиевой кислоты.

Целью исследования явилась разработка алгоритма выявления женщин репродуктивного возраста с риском рождения ребенка с врожденными дефектами нервной трубки и, в случае выявления, определение профилактической дозы фолиевой кислоты.

Проведен ретроспективный анализ случаев ВДНТ в Одесской области (Украина) за 2000–2013 гг. Из-

учалась частота рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) ЦНС и ВДНТ, факторы риска формирования ВДНТ у детей. У матерей и их детей с ВДНТ определяли уровень фолиевой кислоты, гомотцистеина и наличие полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНФР.

Частота spina bifida aperta - 4,9 на 10000 новорожденных. Выявлено 2 группы прогностически значимых факторов риска формирования ВДНТ у детей: 1) факторы риска, которые можно элиминировать – отсутствие прекоцепционной профилактики ВДНТ фолиевой кислотой (АР 0,4), экспозиция вторичного табачного дыма (АР 0,33), лихорадка/прием горячих ванн в I триместре беременности (АР 0,64), использование колодезной воды для приготовления пищи (АР 0,44); 2) факторы риска, которые нельзя элиминировать и указывающие на генетический риск ВДНТ – отягощенный семейный анамнез по инсульту, инфаркту, тромбозам, ВПР, злокачественным новообразованиям (АР 0,54–0,7), отягощенный акушерский анамнез (АР 0,56), заболевания матери (варикозная болезнь), наличие ВПР у других детей в этой семье (АР 0,74). У матерей детей с ВДНТ выявлено сниже-

ние уровня фолиевой кислоты, повышение уровня гомоцистеина и корреляция гипергомоцистеинемии с мутациями гена MTHFR.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что алгоритм оценки индивидуального риска женщин по развитию ВДНТ у их детей предусматривает оценку факторов риска. При выявлении фактора генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена или средовых факторов риска, не поддающихся элиминации, рекомендуется дополнительное обследование, которое включает определение уровня гомоцистеина, а при наличии гипергомоцистеинемии – полиморфизмов гена MTHFR, что позволит определить необходимую дозу фолиевой кислоты.

რეზიუმე

ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების პროფილაქტიკისადმი დიფერენციული მიდგომა

ბ. კოტოვა, ვ. მაიჩუკი, ო. ფედორენკო

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტები განვითარების სისწორით მეორე ადგილზეა გულის სისხლძარღვთა სისტემის მანკის შემდეგ. დადგენილია, რომ ფოლატური ცვლის დარღვევა და ჰიპერგომოციტემია, როგორც მისი შედეგი, ქალებში წარმოადგენს ნაყოფის ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების (ნმთდ) განვითარების წამყვან რისკ-ფაქტორს. აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ისეთი ალგორითმის შემუშავება, რომლის მეშვეობით შესაძლებელი იქნება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების რისკის გამოვლენა და, გამოვლენის შემთხვევაში კი, ფოლიის მჟავას (ფოლატის) სათანადო პროფილაქტიკური დოზის შერჩევა.

ჩატარდა ნმთდ-ით დაბადებული ბავშვთა შემთხვევების რეტროსპექტიული ანალიზი 2000-2013 წწ. ოდესის ოლქში. შესწავლილია ცენტრალური ნერვული სისტემის თანდაყოლილი მანკით და ნმთდ-ით ბავშვთა დაბადების სის-

შირე და ამ პათოლოგიების განვითარების რისკ-ფაქტორები. დედებში და მათ შვილებში ხდებოდა ფოლატის, ჰომოციტინის მაჩვენებლების შესწავლა MTHFR გენის C677T და A1298C პოლიმორფიზმების ფონზე.

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა 10000 ახალშობილიდან 4,9 შემთხვევაში spina bifida aperta-ს სისშირე, აგრეთვე, პროგნოზულად მნიშვნელოვანი ნმთდ-ს რისკის ფაქტორების ორი ჯგუფი: 1) რისკის ფაქტორები, რომელთა ელიმინირება არის შესაძლებელი - ნმთდ-ს პრეკონცეფციური პროფილაქტიკის შესაძლებლობა ფოლიის მჟავის საშუალებით (AP 0,4), თამბაქოს პასიური ზემოქმედების ექსპოზიცია (AP 0,33), ციება და ცხელი აბაზანების მიღება ორსულობის I ტრიმესტრში (AP 0,64), ჭის წყლის გამოყენება საჭმლის მომზადებაში (AP 0,44); 2) რისკ-ფაქტორები, რომელთა ელიმინაცია შეუძლებელია და რომლებიც მიუთითებენ ნმთდ-ს გენეტიკურ რისკებზე – მძიმე მემკვიდრეობითი ანამნეზი – ინსულტი, ინფარქტი, თრომბოზები, თანდაყოლილი მანკების განვითარება, ავთვისებიანი წარმონაქმნები (AP 0,54-0,7), მძიმე სამეანო ანამნეზი (AP 0,56), დედის დაავადებები (ვარიკოზული), ამ ოჯახის სხვა ბავშვებში თანდაყოლილი მანკების განვითარებით (AP 0,74).

ნმთდ-ით ბავშვების დედებში კვლევის შედეგად აღმოჩნდა ფოლიის მჟავას დონის დაქვეითება, ხოლო ჰომოციტინის დონის მატება და ჰიპერჰომოციტინემიის კორელაცია MTHFR გენის მუტაციებთან.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა იმის შესახებ, რომ ქალებში ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების რისკის შეფასების შემოთავაზებული ალგორითმი ითვალისწინებს რისკ-ფაქტორების შეფასებას. ფოლატური ცვლის დარღვევის გენეტიკური მიდრეკილების ფაქტორის ან გარემოს რისკ-ფაქტორების, რომლებიც არ ექვემდებარება ელიმინაციას, გამოვლენის შემთხვევაში, რეკომენდებულია დამატებითი გამოკვლევა, რომელიც მოიცავს ჰომოციტინის დონის განსაზღვრას, ან ჰომოციტინემიის შემთხვევაში - MTHFR გენის პოლიმორფიზმების გამოვლენას, რაც ფოლიის მჟავას სათანადო დოზის შერჩევის საშუალებას იძლევა.