

УДК 617-089 (058.86)

<http://doi.org/10.5281/zenodo.2539578>

ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

©*Боконбаева С. Д.*, д-р мед. наук, Кыргызско-Российский славянский университет,
г. Бишкек, Кыргызстан

©*Мамбетсадыкова Е. М.*, Национальный госпиталь,
г. Бишкек, Кыргызстан, meka-3@mail.ru

PREDICTORS OF FORMING AND CLINICAL FEATURES OF NEURAL TUBE DEFECTS IN CHILDREN OF THE KYRGYZ POPULATION

©*Bokonbaeva S.*, Dr. habil., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

©*Mambetsadykova E.*, National Hospital, Bishkek, Kyrgyzstan, meka-3@mail.ru

Аннотация. Ретроспективно изучены протоколы вскрытий 3931 плодов с врожденными пороками развития, проведенных Республиканским патологоанатомическим бюро. Проспективно проведено полное клинико-лабораторное исследование 50 больных детей с дефектами нервной трубки (ДНТ). Анализ за 2008–2012 гг. показал, что на фоне снижения количества индуцированных родов, отмечается рост ДНТ. Увеличение связано с ухудшением экологической ситуации в стране и улучшением качества антенатальной диагностики заболевания. Аналогичные данные получены в России и Казахстане. Определена ранговая значимость всех достоверных медико-биологических факторов риска формирования ДНТ у детей. При изучении социальных факторов риска установлено, что семьи больных детей обладают достоверно низким социальным статусом. Высоко доказательными показателями обладают жители села, внутренние мигранты с низким образовательным цензом и неблагоприятными материально-бытовыми условиями. Среди детей-кыргызов с ДНТ наличие гетерозиготного генотипа А1298С повышает риск развития в 4,71 раз (OR= 4,71; p=0,0079), а наличие аллеля 1298С в 2,2 раза (OR=2,2; p=0,04).

Abstract. Protocols of autopsies of 3931 fetuses with congenital malformations, conducted by the Republican pathoanatomical bureau, were retrospectively studied. A complete clinical and laboratory study of 50 sick children with Neural Tube Defects (NTD) was conducted prospectively. The analysis for 2008–2012 showed that amid a decrease in the number of induced births, an increase in NTD is noted. The increase is due to the deterioration of the environmental situation in the country and the improvement of the quality of antenatal diagnosis of the disease. Similar data were obtained in Russia and Kazakhstan. The rank significance of all reliable biomedical risk factors for the formation of NTD in children was determined. In the study of social risk factors, it was found that families of sick children have a significantly low social status. Highly demonstrative indicators are possessed by villagers, internal migrants with low educational qualifications and unfavorable material and living conditions. Among Kyrgyz children with NTD, the presence of the A1298C heterozygous genotype increases the risk of development by 4.71 times (OR=4.71; p=0.0079), and the presence of the 1298C allele 2.2 times (OR=2.2; p=0.04).

Ключевые слова: дефекты нервной трубки, плод, семья, анализ, дефект.

Keywords: Neural Tube Defects, fetus, family, analysis, defect.

В мире отмечается рост числа врожденных пороков развития (ВПР). Частота ВПР в различных странах колеблется от 2,7% до 16,5% (ВОЗ, 2014). В Киргизской Республике за последние десятилетия частота ВПР увеличилась с 6,3% до 14,8%, и более чем в 2 раза возросла младенческая смертность.

В структуре младенческой смертности ВПР переместились с 3-его на 2-ое место. Одно из лидирующих мест среди ВПР занимают ВПР ЦНС с частотой 0,5–2 на 1000 живых рождений [1–2].

Общепризнано, что ВПР формируются вследствие полифакториальных воздействий. Предикторами формирования ВПР может явиться большой комплекс неблагоприятных экологических факторов: медико–биологических, климатогеографических, техногенных, антропогенных и социальных. Состояние здоровья матерей, их социальный статус, качество жизни, экстра– и генитальная заболеваемость, течение беременностей и родов, наследственная отягощенность являются решающими условиями здоровья их детей [8].

Имеются исследования, что в формировании фолатзависимых ВПР играет роль мутация гена MTHFR. Дефицит активного фолата способствует накоплению гомоцистеина, на ранних стадиях эмбрионального развития нарушающего скорость деления клеток и клеточную миграцию, повышая риск возникновения наиболее тяжелых и не корригируемых ВПР. Внедрение периконцепционного приема фолиевой кислоты до 62% предупреждает развитие фолатзависимых ВПР [5].

Поэтому актуально изучение и оценка наиболее информативных факторов риска развития ВПР ЦНС, в частности ДНТ, позволяющих прогнозировать вероятность данной патологии для разработки своевременных направленных профилактических мероприятий [1, 3, 8].

На основе выявленных ранжированных предикторов формирования ВПР ЦНС можно представить структуру, особенности клинического течения и прогноз ДНТ для расширения и совершенствования профилактических программ [4].

Материал и методы

Ретроспективно изучены протоколы вскрытий 3931 плодов с ВПР, проведенных Республиканским патологоанатомическим бюро. Проспективно проведено полное клиничко–лабораторное исследование 50 больных детей с ДНТ. Генеологические исследования проведены в 50 семьях больных детей. Изучались семейная и наследственная отягощенность, родословная в 4-х поколениях по линии отца и матери. Генетические исследования были направлены на изучение роли полиморфизма аллелей С677Т и А1298С гена MTHFR в развитии пороков нервной трубки. Генетические исследования проведены в 20 полных семьях (отец–мать–ребенок) и в 10 неполных семьях (мать–ребенок). Всего выполнено 80 генетических исследований в основной группе.

В качестве контроля использованы данные генетических исследований 47 матерей и их 46 новорожденных детей без ВПР ЦНС, полученные в лаборатории Института Молекулярной Биологии и Медицины РНЦКиТ. Итого приведено 183 генетических исследования по изучению полиморфизма аллелей С677Т и А1298С гена MTHFR у новорожденных детей. Все, включенные в исследование семьи, были кыргызами.

Результаты и их обсуждение

Анализ протоколов архивного материала Республиканского патологоанатомического бюро за 2008–2012 гг. показал, что из 3931 индуцированных родов ВПР ЦНС наблюдались у

271 (6,89%) плода. Причем на фоне снижения количества индуцированных родов, отмечается рост ДНТ (Рисунок 1).

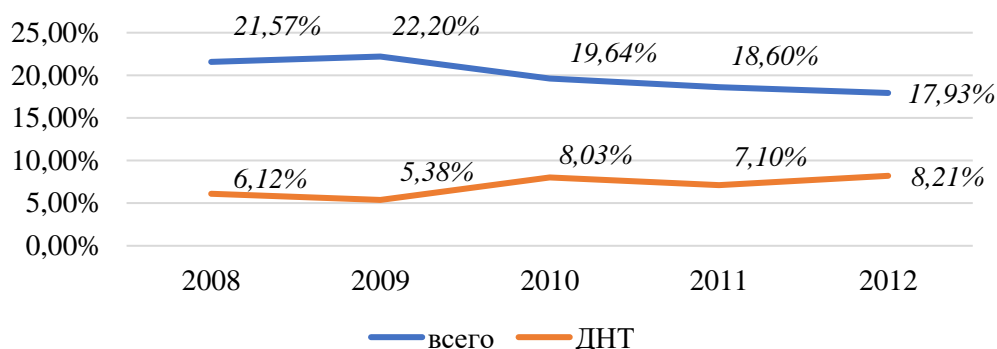


Рисунок 1. Динамика соотношения индуцированных родов с ДНТ плодов.

Увеличение ДНТ, несомненно, связано с ухудшением экологической ситуации в стране и улучшения качества антенатальной диагностики заболевания. Аналогичные данные получены в России и Казахстане [1, 3, 6].

Волнообразная динамика ДНТ связана и с наложением каких-то новых тератогенных факторов. Среди матерей — достоверно ($p < 0,01$) преобладали сельчанки–внутренние мигрантки, у плодов — женский пол. Это можно объяснить тем, что в мужских гаметах весь процесс обновления сперматозоидов длится чуть более двух месяцев, а дифференцировка яйцеклетки начинается с внутриутробного периода и может длиться десятилетиями, подвергаясь воздействию многих факторов риска. Самым значимым является то, что, в отличие от презиготической селекции мужских гамет, селекция генетически неполноценных ооцитов происходит уже после оплодотворения. По данным исследователей, клинически это может проявиться отягощенным акушерским анамнезом: ложным бесплодием, задержкой месячных, самопроизвольными выкидышами, или формированием ВПР [8].

Выявлено, что роды плодами с ДНТ с высокой степенью достоверности, чаще ($p < 0,001$) наблюдались при первой беременности. С ростом паритета беременностей, число плодов с ДНТ уменьшалось. Это, возможно, связано с тератогенным действием инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Суть в том, что у первородок первичный иммунный ответ ослаблен. В наших исследованиях их было в 2,2 раза больше, чем у повторно рождающих. Все беременные плодами с ДНТ имели проблемы со здоровьем. Причем в 1,6 раз чаще наблюдалась экстрагенитальная и урогенитальная патология двух и более систем.

Самым частым ($p < 0,001$) осложнением беременности матерей являлись ОРВИ в первом триместре беременности и патология околоплодных вод. Далее — гестозы, патология плаценты (Рисунок 2).

В литературе имеются сведения о том, что у женщин с привычной потерей беременности, у беременных с гестозом значительно повышена частота выявления мутации MTHFR C677T с гипергомоцистемией (ГГЦ), повышая риск возникновения наиболее тяжелых и не корригируемых ВПР [8].

Патологическое течение родов отмечалось у небольшого процента матерей (11,48%), в 9,09% — гибель плодов. Причем чаще (в 63,16%) отмечена антенатальная гибель плода. Подавляющее большинство плодов (93,30%, $p < 0,001$) имели массу тела менее 2500 г. Из них у 42,05% плодов отмечалась экстремально низкая масса (менее 1000 г).

По локализации изолированные и сочетанные ВПР ЦНС отмечались приблизительно в равных количествах (соответственно 35,42% и 33,94%, $p > 0,05$), реже выявлялись МВПР (28,41%, $p < 0,05$).

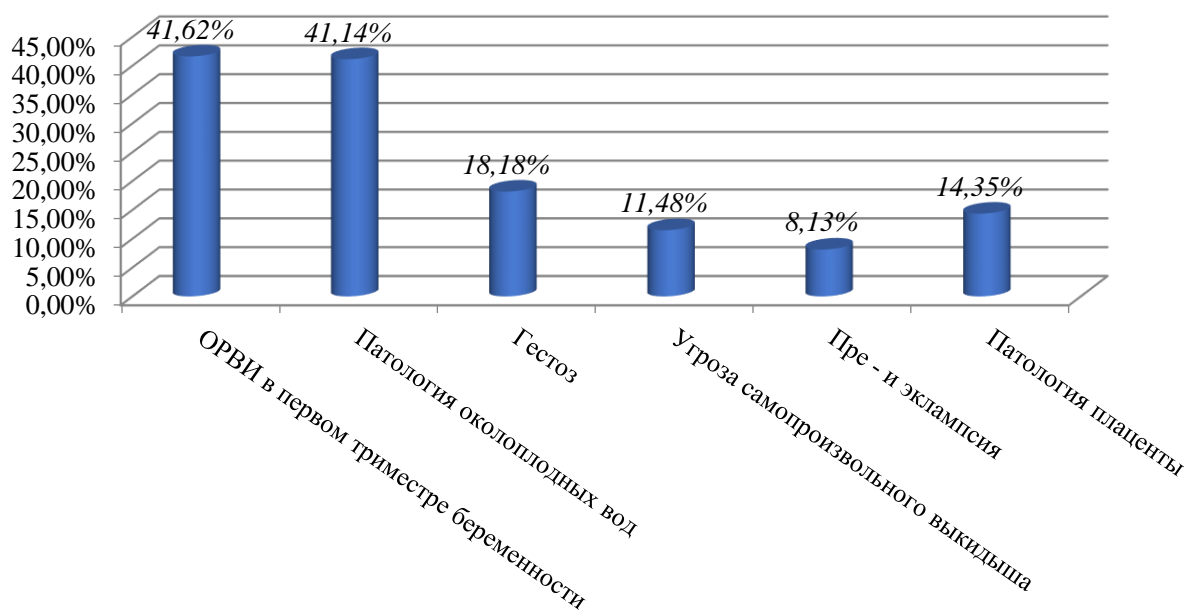


Рисунок 2. Патология течения беременности.

В структуре изолированных пороков преобладала (52,08%, $p < 0,001$) анэнцефалия, далее — гидроцефалия (28,13%, $p < 0,01$) и реже — СМГ (12,5%).

Из сочетанных пороков преобладали СМГ с гидроцефалией (77,17%, $p < 0,001$), реже менингоэнцефалоцеле теменной и затылочной области с агирией и гидроцефалией (14,13%, $p < 0,001$).

Из МВПР пороки развития головного и спинного мозга встречались практически в равных количествах ($p > 0,05$). Из МВПР чаще отмечены гидроцефалия в сочетании с пороками развития костной системы и внутренних органов (67,5%, $p < 0,001$).

Проспективное исследование установило, что у 50 больных новорожденных детей с ДНТ, превалировали СМГ поясничного ($p < 0,01$), затем — крестцового ($p < 0,05$) отдела позвоночника.

Клинически СМГ проявляются полисиндромностью и стойкими неврологическими нарушениями. Классический симптом комплекс характеризовался: ликвородинамическими нарушениями с прогрессирующей гидроцефалией (в 54,0%), двигательными расстройствами в виде нижних вялых парализованных (в 70,0%) нарушением функции тазовых органов в виде недержания мочи и подтекания кала (в 84,0%). У всех 100% больных детей рентгенологически отмечаются пороки развития позвонков (незаращения дужек позвонков, отсутствия остистых отростков, наличия полупозвонков). В трети случаев отмечаются тяжелые неоперабельные формы ДНТ.

При генетических исследованиях генотипов гена MTHFR выявлено, что среди детей-кыргызов с ДНТ наличие гетерозиготный генотипа A1298C повышает риск развития в 4,71 раз ($OR = 4,71$; $p = 0,0079$), а наличие аллеля 1298C в 2,2 раза ($OR = 2,2$; $p = 0,04$). Полиморфный локус C667T гена MTHFR не был ассоциирован с ДНТ. Однако его гетерозиготный вариант C667T в комбинации с гетерозиготным вариантом A1298C повышает риск формирования ДНТ в 9,7 раз ($OR = 9,75$; $p = 0,018$).

Нами определена ранговая значимость всех достоверных медико-биологических факторов риска формирования ДНТ у детей, которая представлена в Таблице 1 [8].

В ранговой значимости предикторов наиболее высокими показателями обладают урогенитальные заболевания матерей (OR=10,2), далее — угроза выкидыша, преэклампсия и т. д.

Таблица 1.

РАНГОВАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА
 ФОРМИРОВАНИЯ ДНТ У ДЕТЕЙ

	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PV+</i>	<i>PV–</i>	<i>J</i>	<i>OR</i>
Урогенитальные заболевания	30%	96%	88%	57%	0,63	10,2
Угроза выкидыша	42%	86%	75%	69%	0,64	6,78
Преэклампсия	16%	96%	80%	53%	0,56	4,57
Патология о/п вод	58%	92%	87%	68%	0,75	4,57
Экстрагенитальные заболевания	70%	66%	67%	68%	0,52	4,50
<i>Осложненный акушерский анамнез:</i>	50%	82%	73%	60%	0,66	4,5
Медаборты	8%	96%	66%	51%	0,52	2,0
Выкидыши	20%	86%	58%	51%	0,53	1,5
Мертворожденные	56%	62%	59%	58%	0,59	2,07
Смерть в неонатальном периоде	8%	96%	60%	51%	0,52	2,08
ОРВИ в 1-ом триместре	36%	84%	69%	56%	0,6	2,95
Гестоз	66%	84%	80%	71%	0,75	2,95
Паритет родов	44%	78%	66%	58%	0,61	2,7
Возраст матерей	30%	82%	62%	53%	0,56	1,9
Девочки	48%	56%	52%	51%	0,52	1,17
Выявление ВПР при УЗИ	24%	98%	92%	56%	0,61	0,31
ВПР у предыдущих детей	8%	96%	66%	51%	0,52	2,0
Наследственная отягощенность	56%	62%	59%	58%	0,59	2,07

При изучении социальных факторов риска установлено, что семьи больных детей обладают достоверно низким социальным статусом. Высоко доказательными показателями обладают жители села, внутренние мигранты с низким образовательным цензом и неблагоприятными материально–бытовыми условиями (Таблица 2).

Таблица 2.

РАНГОВАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
 ФОРМИРОВАНИЯ ДНТ У ДЕТЕЙ

	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PV+</i>	<i>PV–</i>	<i>J</i>	<i>OR</i>
Место жительства:						
село	64%	86%	80%	70%	0,75	10,9
внутренние мигранты	26%	92%	70%	50%	0,59	4,04
Профессия:						
служащие	22%	46%	20%	30%	0,34	0,28
рабочие, домохозяйки	14%	92%	60%	50%	0,53	1,87
Образование:						
высшее	18%	54%	20%	30%	0,36	0,25
незаконч. высшее	14%	88%	50%	50%	0,51	1,19
среднее	56%	62%	59%	58%	0,59	2,07
специальное среднее	8%	96%	60%	51%	0,52	2,08
Жилищные условия:						
благоустроенные	44%	18%	30%	24%	0,53	0,17
не благоустроенные	42%	84%	72%	59%	0,63	3,80

При сравнительном анализе динамики частоты ВПР ЦНС в зависимости от паритета беременности у плодов, новорожденных и их суммарный показатель. Выявляется общая закономерность этих показателей: с ростом паритета беременности частота больных детей уменьшается (Таблица 3).

Таблица 3.
 ПАРИТЕТ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВПР ЦНС ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

<i>Беременность</i>	<i>Плоды</i>	<i>Новорожденные</i>	<i>Суммарный показатель</i>
1-ая	92 (33,94%)	22 (44,00%)*	114 (35,51%)*
2-ая	42 (15,49%)	11 (22,00%)*	53 (16,51%)*
3-ая	33 (12,17%)*	6 (12,00%)	39 (12,15%)*
4-ая	24 (8,85%)*	5 (10,00%)	29 (9,04%)*
5-ая	17 (6,27%)	4 (8,00%)	21 (6,55%)
6-ая	8 (2,95%)	1 (2,00%)	9 (2,81%)
7-ая	4 (1,47%)	1 (2,00%)	5 (1,56%)

Количество новорожденных детей с ДНТ выше ($p < 0,05$) чем у плодов с этой патологией, что следует объяснить некачественной антенатальной диагностикой ВПР ЦНС. Суммарный показатель дает более точную картину частоты и динамики ВПР ЦНС в регионе.

Мы сравнили пол индуцированных плодов и новорожденных детей и их суммарный показатель (Таблица 4).

Таблица 4.
 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ С ВПР ЦНС

	<i>Плоды</i>	<i>Новорожденные</i>	<i>Суммарный показатель</i>
Всего	271 (100%)	50 (100%)	321 (100%)
мальчики	90 (33,21%)	26 (52,0%)	111 (36,0%)
девочки	181 (66,7%)*	24 (48,0%)*	205 (63,87%)*

Значимых половых различий у новорожденных с ВПР ЦНС нет ($p > 0,05$). У плодов же девочек достоверно больше ($p < 0,01$). Подтверждается это и при вычислении суммарного показателя тем, что девочек в 1,8 раз больше ($p < 0,01$), чем мальчиков. Значимых половых различий у новорожденных с ВПР ЦНС нет ($p > 0,05$). У плодов же девочек достоверно больше ($p < 0,01$). Подтверждается это и при вычислении суммарного показателя: девочек в 1,8 раз больше ($p < 0,05$), чем мальчиков. Можно предположить, что плоды женского пола с данной патологией погибают еще в антенатальном периоде. Возможно это связано с тем, что, в отличие от презиготической селекции мужских гамет, селекция генетически неполноценных ооцитов происходит уже после оплодотворения [7, 9].

Выводы:

1. Наиболее достоверны суммарные показатели частоты ДНТ половой принадлежности заболевания у плодов и новорожденных детей.
2. ВПР ЦНС с высокой чаще ($p < 0,001$) наблюдались при первой беременности. С ростом паритета беременностей число плодов с ДНТ уменьшалось
3. В ранговой значимости предикторов реализации ВПР ЦНС наиболее высокими доказательными характеристиками обладают: урогенитальные заболевания матери, ОРВИ в

первом триместре гестации, гестоз, преэклампсия, угроза выкидыша, патология околоплодных вод.

4. Из социальных факторов риска прогностически высоко доказательны: сельские жители и внутренние мигранты, матери с низким образовательным цензом, низким социальным статусом и неудовлетворительными материально–бытовыми условиями.

5. Среди детей — кыргызов с ДНТ наличие гетерозиготного генотипа A1298C повышает риск развития в 4,71 раз (OR= 4,71; p=0,0079), а наличие аллеля 1298C в 2,2 раза (OR=2,2; p=0,04). Полиморфный локус C667T гена MTHFR не был ассоциирован с ДНТ. Однако его гетерозиготный вариант C677T в комбинации с гетерозиготным вариантом A1298C повышает риск формирования ДНТ в 9,7 раз (OR=9,75; p=0,018).

Список литературы:

1. Алдашева Н. М. Факторы риска формирования врожденных пороков развития в Киргизской Республике и вопросы их профилактики. Бишкек, 2011. С.144.
2. Боконбаева С. Дж., Омурбеков Т. О., Шакирова У. Ш., Кузнецова Т. В. Диагностика, тактика лечения и реабилитация детей с врожденным пороком развития ЦНС - спинномозговой грыжей. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2007. 73 с.
3. Андреева Л. П., Кулешов Н. П., Мутовин Г. Р., Жилина С. С., Макарова В. П., Коровкина Е. А. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике // Педиатрия. 2007. №3. С. 8-14.
4. Барашнев Ю. И., Бахарев В. А., Новиков П. В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. М.: Триада-Х, 2004. С. 540.
5. Жученко Л. А. Первичная массовая профилактика фолатзависимых пороков развития. Первый Российский опыт: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
6. Ковтун О. П., Овсова О. В. Эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы в Свердловской области // Детская нейрохирургия: сб. матер. II Всероссийской конференции. Екатеринбург, 2007. С. 58.
7. Менделевич Е. Г., Михайлов М. К., Богданов Э. И. Сирингомиелия и мальформация Арнольда-Киари. М.-Казань, 2002. С. 236.
8. Алдашева Н. М., Боконбаева С. Дж., Мамбетсадыкова Е. М., Сушанло Х. М. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы и риск развития дефектов нервной трубки в кыргызской популяции // Вестник КРСУ. 2017. Т. 17. №7. С. 105-109.
9. Боконбаева С. Дж., Сушанло Х. М., Мамбетсадыкова Е. М. Наследственные формы врожденных пороков центральной нервной системы // Вестник КРСУ. 2014. Т. 14. №4. С. 53-56.

References:

1. Aldasheva, N. M. (2011). Faktory riska formirovaniya vrozhdennykh porokov razvitiya v Kyrgyzskoi Respublike i voprosy ikh profilaktiki. Bishkek, 144. (in Russian).
2. Bokonbaeva, S. D., Omurbekov, T. O., Shakirova, U. Sh., & Kuznetsova, T. V. (2007). Diagnostika, taktika lecheniya i reabilitatsiya detei s vrozhdennym porokom razvitiya TsNS - spinnomozgovoi gryzhei. Bishkek, Izd-vo KRSU, 73.
3. Andreeva, L. P., Kuleshov, N. P., Mutovin, G. R., Zhilina, S. S., Makarova, V. P., & Korovkina, E. A. (2007). Nasledstvennye i vrozhdennye bolezni: vklad v detskuyu zaboлеваemost' i invalidnost', podkhody k profilaktike. *Pediatrics*, (3), 8-14.

4. Barashnev, Yu. I., Bakharev, V. A., & Novikov, P. V. (2004). Diagnostika i lechenie vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevaniy u detei. Putevoditel' po klinicheskoi genetike. Moscow, Triada-Kh, 540.

5. Zhuchenko, L. A. (2009). Pervichnaya massovaya profilaktika folatzavisimykh porokov razvitiya. Pervyi Rossiiskii opyt: avtoref. Dr. diss. Moscow.

6. Kovtun, O. P., & Ovsova, O. V. (2007). Epidemiologiya vrozhdennykh porokov razvitiya tsentral'noi nervnoi sistemy v Sverdlovskoi oblasti. In: *Detskaya neirokhirurgiya: sb. mater. II Vserossiiskoi konferentsii. Ekaterinburg*, 58.

7. Mendeleevich, E. G., Mikhailov, M. K., & Bogdanov, E. I. (2002). Siringomieliya i mal'formatsiya Arnol'da-Kiari. Moscow, Kazan, 236.

8. Aldasheva, N. M., Bokonbaeva, S. D., Mambetsadykova, E. M., & Sushanlo, Kh. M. (2017). Genetic polymorphism of MTHFR and risk of neural tube defects in Kyrgyz population. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*, 17(7), 105-109.

9. Bokonbaeva, S. D., Sushanlo, Kh. M., & Mambetsadykova, E. M. (2014). Hereditary forms of central neurological systems on genital malformations. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*, 14(4). 53-56.

*Работа поступила
в редакцию 20.12.2018 г.*

*Принята к публикации
24.12.2018 г.*

Ссылка для цитирования:

Боконбаева С. Д., Мамбетсадыкова Е. М. Предикторы формирования и клинические особенности дефектов нервной трубки у детей в кыргызской популяции // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №1. С. 89-96. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/38-05> (дата обращения 15.01.2019).

Cite as (APA):

Bokonbaeva, S., & Mambetsadykova, E. (2019). Predictors of forming and clinical features of Neural Tube Defects in children of the Kyrgyz population. *Bulletin of Science and Practice*, 5(1), 89-96. (in Russian).