

УДК 616.8-00-053.2

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

Е.М. Мамбетсадыкова

Изучены протоколы вскрытий 3931 плода с врожденными пороками развития, проведенных Республиканским патолого-анатомическим бюро. Проспективно проведено полное клинико-лабораторное исследование 50 больных детей с дефектами нервной системы. Генеалогические исследования проведены в 50 семьях больных детей. Изучались семейная и наследственная отягощенность, родословная в четырех поколениях по линии отца и матери. Генетические исследования были направлены на изучение роли полиморфизма С677Т и А1298С гена МТНFR в развитии пороков нервной трубки и были проведены в 20 полных семьях (отец – мать – ребенок) и в 10 неполных семьях (мать – ребенок). Всего в основной группе выполнено 80 генетических исследований.

Ключевые слова: пороки нервной трубки; генеалогия; семья; ребенок; родственный брак; ген; клиника; поколение; исследование.

КЫРГЫЗ КАЛКЫНДА БАЛДАРДЫН НЕРВ ТҮТҮКЧӨЛӨРҮНҮН КЕМЧИЛИКТЕРИНИН КЛИНИКАЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ ЖАНА АЛАРДЫН КАЛЫПТАНУУСУН БОЖОМОЛДОО

Бул макалада Республикалык патологиялык-анатомиялык бюродо жүргүзүлгөн өнүгүүсүндө тубаса кемтиктери бар 3931 түйүлдүктү союз көрүүнүн протоколдору изилдөөгө алынды. Нерв системасынын кемтиги бар 50 оорулуу балага толук клиникалык-лабораториялык проспективдүү изилдөө жүргүзүлдү. Оорулуу балдары бар 50 үй-бүлөгө генеалогиялык изилдөө жүргүзүлдү. Алардын үй-бүлөлүк жана тукум куучулук оорулары, атасы жана апасы тараптан төрт муунга чейин ата-теги изилденди. Генетикалык изилдөөлөр С677Т полиморфизминин жана А1298СМТНFR генинин нерв түтүкчөлөрүнүн кемтиктеринин өнүгүүсүнө тийгизген таасирин изилдөөгө багытталды. Генетикалык изилдөөлөр 20 толук үй-бүлөдө (атасы – энеси – баласы) жана 10 толук эмес үй-бүлөдө (эне – бала) жүргүзүлдү. Бардыгы негизги топто 80 генетикалык изилдөө жүргүзүлдү.

Түйүндүү сөздөр: нерв түтүкчөсүнүн кемтиктери; генеалогия; үй-бүлө; бала; жакын туугандардын никеге турушу; ген; клиника; муун; изилдөө.

PREDICTORS OF THE FORMATION AND CLINICAL FEATURES OF NERVE DEFECTS TUBES IN CHILDREN IN THE KYRGYZ POPULATION

Е.М. Mambetsadykova

Was studied the autopsy reports of 3931 fetus of malformations (congenital malformations), examined in Republic anatomicopathological bureau. A complete clinical and laboratory study of 50 children with DNT (neural tube defect) was conducted prospectively. Genealogical studies were conducted in 50 families of sick children. It was studied family and hereditary load, pedigree in 4 paternal and maternal generations. Genetic studies were aimed at studying the role of polymorphism of alleles С677Т and А1298С of the МТНFR gene in the development of neural tube defects. Genetic studies were conducted in 20 complete families (father – mother – child) and in 10 single-parent families (mother – child). The total of 80 genetic studies were performed in the main group.

Keywords: neural tube defects; genealogy; family; child; related marriage; gene; clinic; generation; research.

Актуальность. В мире отмечается рост числа врожденных пороков развития (ВПР). Частота ВПР в различных странах колеблется от 2,7 до 16,5 %

(ВОЗ, 2014). В Кыргызской Республике за последние десятилетия частота ВПР увеличилась с 6,3 до 14,8 %, и более чем в два раза возросла младенческая

смертность. В структуре младенческой смертности ВПР переместились с 3-го на 2-е место. Одно из лидирующих мест среди ВПР занимают ВПР ЦНС с частотой 0,5–2 на 1000 живых рождений. Общеизвестно, что ВПР формируются вследствие полифакторных воздействий. Состояние здоровья матерей, их социальный статус, качество жизни, экстра- и интрагенитальная заболеваемость, наследственная отягощенность, течение беременностей и родов, являются решающими условиями здоровья их детей [1, 2]. Поэтому актуальны изучение и оценка наиболее информативных факторов риска развития ВПР ЦНС, в частности ДНТ, позволяющих прогнозировать вероятность данной патологии для разработки своевременных направленных профилактических мероприятий. В кыргызской популяции эти исследования проведены впервые.

Цель исследования. На основе выявленных ранжированных предикторов формирования ВПР ЦНС и изучения полиморфизма фолатзависимого гена MTHFR представить структуру, особенности клинического течения ДНТ для расширения и совершенствования профилактических программ.

Материал и методы исследования. Ретроспективно изучены протоколы вскрытий 3931 плода с ВПР, проведенных Республиканским патолого-анатомическим бюро. Проспективно проведено полное клиничко-лабораторное исследование 50 больных детей с дефектами нервной трубки (ДНТ). Генеалогические исследования проведены в 50 семьях больных детей. Изучались семейная и наследственная отягощенность, родословная в четырех поколениях по линии отца и матери. Генетические исследования были направлены на изучение роли полиморфизма С677Т и А1298С гена MTHFR в развитии пороков нервной трубки.

Обсуждение полученных результатов. Анализ протоколов архивного материала Республиканского патолого-анатомического 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 (с 21,57 до 17,93 %), отмечается рост ДНТ (с 6,3 до 8,2 %). Увеличение ДНТ, несомненно, связано с ухудшением экологической ситуации (медико-биологической и социальной) в стране и улучшением качества антенатальной диагностики заболевания. Аналогичные данные получены в России и Казахстане [3].

Среди матерей достоверно ($p < 0,01$) преобладали сельчанки – внутренние мигрантки, у плодов – женский пол. Это можно объяснить тем, что в мужских гаметях весь процесс обновления сперматозоидов длится чуть более двух ме-

сяцев, а дифференцировка яйцеклетки начинается с внутриутробного периода и длится 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 [4].

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 (рисунок 1).

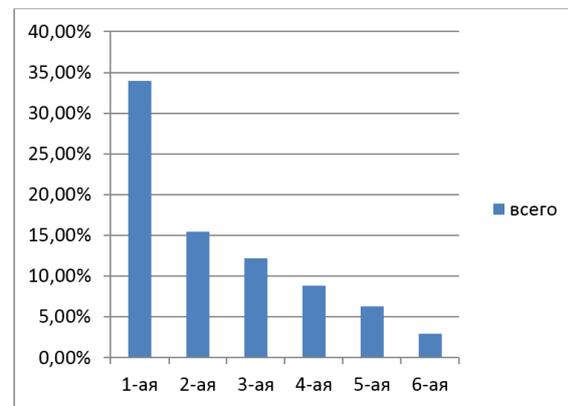


Рисунок 1 – Паритет родов при ДНТ плодов

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 повторнородящих.

Все беременные плодами с ДНТ имели проблемы со здоровьем. Причем в 1,6 раза чаще наблюдались экстрагенитальная и урогенитальная патологии двух и более систем. Экстрагенитальная патология в 66,31 % представлена ЖДА, урогенитальная – воспалительными заболеваниями женских половых органов (в 64,39 %).

Как известно, одним из проявлений неблагополучия плода является патологическое течение беременности и родов. В наших исследованиях у этих матерей отмечались ОРВИ в первом триместре беременности (41,62 %), гестозы (18,18 %) патология околоплодных вод (41,14 %), чаще в виде многоводия (76,74 %; $p < 0,001$), фетоплацентарная недостаточность (41,66 %), антенатальная гибель плода (63,16 %). В родах отмечалось дородовое излитие околоплодных вод (в 50,0 %), преждевременная

отслойка плаценты (45,83 %). 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).

В литературе имеются сведения о том, что у женщин с привычной потерей беременности, у беременных с гестозом значительно повышена частота выявления мутации МТНFR С677Т с гипергомоцистемией (ГГЦ), повышающая риск возникновения наиболее тяжелых и некорригируемых ВПР, что и выявляется в наших исследованиях.

По локализации изолированные и сочетанные ВПР ЦНС отмечались приблизительно в равных количествах (соответственно, 35,42 и 33,94; $p > 0,05$), реже (28,41 %; $p < 0,05$) выявлялись множественные пороки развития (МВПР). В структуре изолированных пороков преобладала (52,08 %; $p < 0,001$) анэнцефалия, далее – гидроцефалия (28,13 %; $p < 0,01$) и реже – спинномозговая грыжа (12,5 %). Из сочетанных пороков преобладали спинномозговая грыжа (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 %; $p < 0,001$).

При исследованиях генотипов и аллелей полиморфизма А1298С гена МТНFR выявлено, что среди детей-кыргызов наличие мутантного генотипа (ас и сс) повышает риск развития ДНТ в 4,71 раза (OR = 4,71; $p = 0,0079$), а наличие мутантного аллеля “с” – в 2,2 раза (OR = 2,2; $p = 0,04$). Полиморфный локус С667Т гена МТНFR не был ассоциирован с ДНТ. Однако его гетерозиготный вариант С677Т в комбинации с гетерозиготным вариантом А1298С повышает риск формирования ДНТ в 9,7 раза (OR = 9,75; $p = 0,018$). Комбинированная гетерозиготность по обоим полиморфизмам является дополнительным отягощающим фактором риска формирования ДНТ.

Клинически СМГ проявляются полисиндромностью и стойкими неврологическими нарушениями. Классический симптомокомплекс характеризовался: ликвородинамическими нарушениями с прогрессирующей гидроцефалией (в 54,0 %), двигательными расстройствами в виде нижних вялых парализованных (в 70,0 %), с нарушением функции тазовых органов в виде недержания мочи и подтекания кала (в 84,0 %). У всех 100 % больных детей рентгенологически отмечаются пороки

развития позвонков (незаращение дужек позвонков, отсутствие остистых отростков, наличие полупозвонков). В трети случаев отмечаются тяжелые неоперабельные формы ДНТ.

При сравнительном исследовании установлено, что гетерозиготные варианты обладают большим клиническим полиморфизмом и тяжестью течения, более обширной локализацией, чем гомозиготные. В клинике наблюдаются симптомы поражения продолговатого мозга: нарушение дыхания, отсутствие сосания, глотания. Так, у них в 1,7 раза чаще отмечаются гидроцефалия и вялый парализованный нижних конечностей. Причем у больных при гетерозиготных вариантах отмечаются тяжелые декомпенсированные гидроцефалии с окклюзией. Самые клинически тяжелые варианты ВПР ЦНС также отмечаются только при гетерозиготных вариантах: врожденное недоразвитие спинного мозга (миелодисплазия), мальформация Арнольда – Киари и сирингомиелия, которых при гомозиготных вариантах выявлено не было. У всех больных с миелодисплазией отмечаются нарушение функции тазовых органов, нижний вялый парализованный и гидроцефалия, в то время как клиническая картина гомозиготных вариантов в основном проявляется только характерными для каждой локализации СМГ клиническими симптомами.

При определении ранговой значимости всех достоверных медико-биологических факторов риска формирования ДНТ у детей установлено, что наиболее высокими показателями риска обладают урогенитальные заболевания матерей (OR = 10,2), далее – угроза выкидыша (OR = 6,78), преэклампсия и патология околоплодных вод (OR = 4,57).

Из социальных факторов риска наиболее высокоинформативными показателями обладают жители села (OR = 10,9), внутренние мигранты (OR = 4,04) с низким образовательным цензом (OR = 2,07) и неблагоприятными материально-бытовыми условиями (OR = 3,8).

При генетических исследованиях генотипов гена МТНFR выявлено, что среди детей-кыргызов наличие гетерозиготного генотипа АС повышает риск развития ДНТ в 4,71 раза (OR = 4,71; $p = 0,0079$), а наличие аллеля С – в 2,2 раза (OR = 2,2; $p = 0,04$). Полиморфный локус С667Т гена МТНFR не был ассоциирован с ДНТ. Однако его гетерозиготный вариант С677Т в комбинации с гетерозиготным вариантом А1298С повышает риск формирования ДНТ в 9,7 раза (OR = 9,75; $p = 0,018$). При клиническом исследовании комбинированная гетерозиготность по обоим полиморфизмам является дополнительным отягощающим фактором риска формирования ДНТ. Гетерозиготные

варианты обладают большим клиническим полиморфизмом и тяжестью течения, более обширной локализацией, чем гомозиготные.

Выводы

1. Наиболее достоверны суммарные показатели частоты ДНТ и половой принадлежности заболевания у плодов и новорожденных детей.
2. ВПР ЦНС значительно 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: урогениальные заболевания матери, ОРВИ в первом триместре гестации, гестоз, преэклампсия, угроза выкидыша, патология околоплодных вод, низкий социальный статус и образовательный ценз матерей, плохие материально-бытовые условия.
4. Среди детей-кыргызов наличие гетерозиготного генотипа АС полиморфизма А1298 С повышает риск развития ДНТ в 4,71 раза ($OR = 4,71$; $p = 0,0079$), а наличие аллеля С в 2,2 раза ($OR = 2,2$; $p = 0,04$). Полиморфный локус С667Т гена не был ассоциирован с ДНТ. Однако его гетерозиготный вариант С667Т в комбинации с гетерозиготным вариантом А1298С повышает риск формирования ДНТ в 9,7 раза ($OR = 9,75$; $p = 0,018$).

5. У детей с гетерозиготным вариантом полиморфизма гена МТНFR наблюдались наиболее тяжелые клинические проявления заболевания. Отмечались симптомы поражения продолговатого мозга: нарушение дыхания, отсутствие сосания, глотания. У них в 1,7 раза чаще встречались декомпенсированная гидроцефалия и вялый парез нижних конечностей, врожденное недоразвитие спинного мозга (миелодисплазия), мальформация Арнольда – Киари и сирингомиелия.

Литература

1. Боконбаева С.Дж. Вклад научной школы “Экопатология детей Кыргызстана” в практическое здравоохранение / С.Дж. Боконбаева, Е.Г. Ким, Г.А. Джанабилова, Е.М. Мамбетсадыкова // Вестник КРСУ. 2014. Т. 14. № 4. С. 49–52.
2. Алдашева Н.М. Факторы риска формирования врожденных пороков развития в Кыргызской Республике и вопросы их профилактики / Н.М. Алдашева. Бишкек, 2011. С. 144.
3. Махмутова Ж.С. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы при открытых дефектах нервной трубки в популяции казахов / Ж.С. Махмутова, Г.С. Святова // Мед. генетика. 2007. Т. 6. № 12 (66). С. 39–41.
4. Баранов В.С. Цитогенетика эмбрионального развития / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. СПб.: Издательство Н-Л, 2007.