

4. Макаров О. В. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О. В. Макаров, Л. А. Озолина, С. Б. Керчелаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4 – С. 52–56.

5. Стеценко А. И. Использование анализатора реологических свойств крови АРП-01 «МЕДНОРД» в клинической

практике / А. И. Стеценко // Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови (2-й выпуск) : материалы науч.-практ. конф. – 2000. – С. 67–73.

6. Tarabrin O. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, V. Grubnik // Critical Care. – 2010, March. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 122.

УДК 611.013.36-007-021-092:577.21

Н. В. Котова, д-р мед. наук, проф.,  
В. О. Майчук

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕТИОПАТОГЕНЕЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНИХ ДЕФЕКТІВ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 611.013.36-007-021-092:577.21

Н. В. Котова, В. О. Майчук

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В обзоре источников литературы представлены имеющиеся данные об эпидемиологии, этиопатогенезе, в частности, о его молекулярно-генетических аспектах, особенностях клинического течения врожденных пороков нервной трубки, а также основные проблемы пренатальной профилактики данной патологии.

**Ключевые слова:** врожденные дефекты нервной трубки, этиопатогенез, профилактика.

UDC 611.013.36-007-021-092:577.21

N. V. Kotova, V. O. Maychuk

## MOLECULAR AND GENETIC BASES OF ETIOPATHOGENESIS AND PROPHYLAXIS OF CONGENITAL DEFECTS OF THE NEURAL TUBE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

This review reveals epidemiology, etiopathogenesis, particularly both maternal and embryonic genetic risk factors for spina bifida, clinical features, analysis of data on variants of routine management, prenatal diagnosis and treatment of NTDs.

**Key words:** congenital defects of the neural tube, etiopathogenesis, prophylaxis.

### Вступ

Комплекс анатомічних і функціональних придатків мальформацій спинного мозку умовно називають мієлодисплазія (*mielos* — спинний мозок, *displasia* — неправильний розвиток органів і тканин), або вроджені дефекти нервової трубки (ВДНТ). Мієлодисплазія є проявом спінального дизрафізму (*raphe* — шов), тобто порушення закриття по серединній лінії утворень мезо- і ектодермального походження в періоді раннього та пізнього онтогенезу.

**Мета** роботи — аналіз джерел літератури для визначення відомих молекулярно-генетичних порушень, що зумовлюють формування ВДНТ трубки, і перспективних патогенетично-обґрунтованих напрямів пренатальної та пренатальної профілактики.

### Епідеміологія

За даними ВООЗ, популяційна частота вроджених вад розвитку варіює від 2,7 до 16,3 % і у середньому становить 4–6 %. В Україні що-

року народжується близько 12 000 дітей з вродженими вадами розвитку та спадковими хворобами. Одні з перших місць серед вроджених мальформацій посідають ВДНТ, що в різних популяціях становлять від 0,2 до 10 на 1000 народжених живими дітей за рік (у середньому 1 ‰). Існують значні географічні відмінності у поширеності ВДНТ на 10 000 новонароджених: 0,9 — у Канаді; 0,7 — у Франції; 7,7 — в ОАЕ; 11,7 — у країнах Південної Америки; 25–30 — у Великобританії, 199 — у північних регіонах Китаю [17]. Спинномозкова грижа, як найпоширеніша серед вад розвитку ЦНС, трапляється в 1,9 рази частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток.

Масштабне зниження показників народження дітей з ВДНТ відбулось у США за період з 30-х (2,31 на 1000 новонароджених) до 60-х років (0,77 на 1000 новонароджених) ХХ ст. Цей факт був пов'язаний із розвитком таких методів пренатальної діагностики, як ультрасонографія та скринінг рівня альфа-фетопротеїну, і, як наслідок цього, — зростання показників переривання вагітності. При цьому більшість авторів констату-

ють відсутність зниження рівня показників вроджених вад розвитку за останні роки, незважаючи на значний прогрес у галузі перинатальної діагностики та профілактики цієї патології [2].

### Етіопатогенез

Центральна нервова система розвивається з первинної невральної пластинки у процесі нейруляції. На першій стадії (3–4-й тиждень вагітності) відбувається закладка первинної невральної трубки з ектодерми. Дія будь-яких тератогенних факторів на цьому етапі може призвести до формування грубої летальної вади розвитку — краніорахішизису.

Стадія вторинної нейруляції (4–7-й тиждень ембріогенезу) представлена процесами потовщення та згортання доверху країв первинної нервової пластинки — формується нервова трубка, що дає початок головному та спинному мозку. Порушення, які виникають на цьому етапі, реалізуються формуванням такої несумісної з життям вади розвитку, як аненцефалія (відсутність головного мозку).

Одночасно з цим із ендодерми формується *chorda dorsalis*, навколо якої з мезодерми закладаються два первинні зачатки хребців, у міру росту яких дужки їх закриваються. Оболонки спинного мозку розвиваються з мезодерми. Замикання дужок хребців і закриття спинномозкового каналу м'якими тканинами відбувається спочатку в серединній третині, потім у головній і в останню чергу — у нижній. Результатом затримки та порушення процесів закладки і замикання медулярної пластинки в мозкову трубку є формування вади розвитку спинного мозку — спинномозкової грижі. Наслідком наявності кісткового дефекту задньої стінки хребетного каналу та впливу підвищеного лікворного тиску в субарахноїдальному просторі є вип'ячування спинного мозку з корінцями й оболонками, що формує об'ємне утворення, частково або повністю вкрите шкірою [7].

До 80 % випадків ВДНТ мають мультифакторіальне походження, тобто для їх реалізації потрібні наявність генетичної схильності та вплив зовнішнього фактора, 10 % зумовлені хромосомними аномаліями і входять до складу численних генетичних синдромів (наприклад, синдром Арнольда — Кіарі I і II типу, трисомія за 13 та 18 парами хромосом, триплоїдія та точкові генні мутації тощо), решта 10 % спричинені дією тератогенних факторів навколишнього середовища. Виділяють такі фактори ризику ВДНТ: внутрішньоутробні інфекції, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (спонтанні аборти, мертвонародження), ГРВІ та гіпертермія в першому триместрі вагітності, низький соціально-економічний статус, ожиріння, цукровий діабет 2 типу у матері, нестача вітамінів і мікроелементів у раціоні вагітної жінки, при-

йом антиконвульсантів (карбамазепін і вальпроєва кислота), проживання у районах, забруднених пестецидами, радіонуклідами, робота на шкідливих підприємствах [1; 14]. За наявності у батьків однієї дитини з ВДНТ ризик народження другої дитини з цією ж вадою дорівнює 1 : 20–30, третьої дитини — 1 : 2. Вік матері понад 40 років або менше 19 років також поєднаний з ризиком народження дитини з ВДНТ. Численні дослідження довели важливу роль дефіциту фолієвої кислоти у генезі ВДНТ [14; 29].

Більше ніж 130 досліджень, опублікованих у 1994–2010 рр., були присвячені виявленню зв'язку між точковими мутаціями генів і виникненням ВДНТ [13]. Встановлено, що гени, які кодують фолатний цикл, відіграють особливу роль у виникненні ВДНТ. Вони контролюють складну мережу основних метаболічних реакцій, необхідних для клітинної диференціації та проліферації, таких як утилізація фолату, метаболізм метіоніну, синтез пуринів та піримідинів, синтез серину і гліцину, процеси метилування та синтезу ліпідів клітинних мембран. Формування невральної трубки активує складний синхронізований цикл молекулярних реакцій у клітинах невральної пластинки та суміжних тканинах. Аномальна активність генів, що регулюють баланс вищезазначених біологічних реакцій, може призвести до ушкодження невральної трубки на етапі формування і, як наслідок, до виникнення ВДНТ [11].

Найбільш ретельно досліджуваним геном фолатного циклу є метилентетрагідрофолат-редуктаза (*MTHFR*), мутації якого доведено асоціюються з виникненням ВДНТ у деяких популяціях [20]. Функція гена *MTHFR* полягає у відновленні 5,10-метилентетрагідрофолату до 5-метилтетрагідрофолату. Тобто *MTHFR* протеїн є каталізатором єдиної внутрішньоклітинної реакції утворення 5-метилтетрагідрофолату та головної форми фолату у плазмі, що є джерелом метильної групи в реакції реметилування гомоцистеїну та синтезу метіоніну. Більшість досліджень гена *MTHFR* були спрямовані на вивчення двох специфічних одонуклеотидних поліморфізмів (677C>T та 1298A>C) [29]. Варіант, у якому нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений на тимідин (T), позначається як мутація C677T і призводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на валін у сайті зв'язування фолату (Ala222Val).

Наявність мутації C677T є доведеним фактором ризику виникнення ВДНТ в ірландській та багатьох інших популяціях. Матері з генотипом T677T мають на 60 % більший за середньопопуляційний ризик народження дитини з ВДНТ; 80 % дітей з ВДНТ мали генотип *MTHFR* T677T. У осіб, гомозиготних за даною мутацією, відзначено термолабільність *MTHFR* і зниження активності ферменту на 35 % від середнього по-

казника, і, як наслідок, зниження рівня сироваткового фолату та підвищення рівня гомоцистеїну в крові. Гомоцистеїн вільно проходить крізь фетоплацентарний бар'єр, викликає тератогенний та фетотоксичний ефекти. Доведено, що гіпергомоцистеїнемія є однією з причин розвитку *spina bifida* та аненцефалії. Не виключається також пряма нейротоксична дія підвищеного рівня гомоцистеїну на плід [12; 18; 22].

Іншим варіантом поліморфізму гена *MTHFR* є заміна нуклеотиду аденіну (A) на цитозин (C) в позиції 1298. Це приводить до заміни залишку глутаміну на залишок аланіну в регуляторному домені ферменту (Glu429Ala), що супроводжується невеликим зниженням його активності (зниження активності у гомозигот *MTHFR* приблизно до 60 % від норми).

Лише одне дослідження виявило зв'язок між мутацією *MTHFR* A1298C і ризиком виникнення ВДНТ. Також встановлено, що ця мутація суттєво не впливає на рівень гомоцистеїну та фолієвої кислоти в плазмі крові. Наявні дані про дослідження поліморфізму інших генів, що входять до фолатного циклу (*DHFR*, *MTHFD1*, *MTHFD2*, *MTR*, *MTRR*, *SHMT*, *TYMS*). Дослідження ірландської популяції з ВДНТ довело кореляційний зв'язок між поліморфізмом гена С1-тетрагідрофолатсинтази (*MTHFD1*) та розвитком даної патології [9; 15].

Виявлено, що одонуклеотидний поліморфізм С1561Т гена глутамат карбоксипептидаза II (*GCP2*) — (His475Tyr) призводить до зниження активності ферменту фоліполі- $\gamma$ -глутамат карбоксипептидази і, як наслідок, знижує рівень фолату в плазмі та підвищує рівень гомоцистеїну. Суперечливі дані вказують на підвищення рівня фолату у плазмі за наявності одонуклеотидного поліморфізму С1561Т гена *GCP2* та не доводять зв'язок між цією мутацією та виникненням ВДНТ. Інші дослідження не довели роль поліморфізму С1561Т у розвитку патології. Отже, роль цього поліморфізму у патогенезі захворювання є сумнівною. Фортифікаційна форма фолату — фолієва кислота — є синтетичним моноглутаматом і не потребує фоліполі- $\gamma$ -глутамат карбоксипептидази для абсорбції. Тому прекоцепційний прийом фолієвої кислоти може зменшувати прояви можливих наслідків поліморфізму гена *GCP2*.

У ході одного з досліджень була доведена наявність антитіл до  $\alpha$ - та  $\beta$ -фолатних рецепторів у сироватці жінок, що мали дитину з ВДНТ. Антитіла блокують захоплення фолієвої кислоти рецепторами. Припускається, що додаткова кількість фолату може долати цей блок, отже, таким чином можна пояснити позитивний профілактичний ефект прийому фолієвої кислоти навіть за наявності антитіл до фолатних рецепторів. Ці твердження є багатообіцяючими та потребують подальших досліджень у більших популяціях.

Одонуклеотидна заміна А80G у гені *RFC-1* (reduced folate carrier) приводить до заміни гістидину на аргінін (His27Arg). Результати багатьох досліджень поліморфізму цього гена є суперечливими. G. M. Shaw et al. (2002) вказують на відсутність зв'язку між поліморфізмом А80G та ризиком розвитку *spina bifida*, проте відмічають підвищення ризику виникнення цієї патології плода у жінок, які не приймали фолієву кислоту з метою прекоцепційної профілактики. Схожі дані були отримані під час досліджень у китайській популяції. Результати вказали на підвищений ризик ВДНТ у дітей з генотипом G80G, особливо за відсутності превентивного прийому фолієвої кислоти їхніми матерями. Загалом, генотип *RFC-1* А80G може виступати в ролі фактора ризику ВДНТ, особливо за умов зниженого фолатного статусу матері, припускаючи, що додатковий прийом фолату зменшує ефект даного поліморфізму.

Фолієва кислота, що входить до складу полівітамінів і фортифікованих продуктів харчування, знаходиться у формі, яка потребує попередньої дії дигідрофолатредуктази перед тим, як вступати в клітинні процеси обміну. Є обмежені дані, що делеція 19-ї комплементарної пари основ нуклеїнових кислот у межах інтрону-1 гена *DHFR*, можливо, впливає на експресію цього гена, підвищуючи ризик народження дитини з *spina bifida*. Роль делеції 19-ї пари основ гена *DHFR* у патогенезі розвитку дефектів невральної трубки потребує подальшого вивчення.

Згідно з результатами багатьох досліджень, ген серин-гідроксиметилтрансфераза (*SHMT*), а саме поліморфізм С1420Т його цитозольної ізоформи (Leu474Phe), є мінімальним фактором ризику ВДНТ. Відомо, що процес реметилування гомоцистеїну за допомогою ферменту метіонінсинтази (*MTR*) відбувається у всіх клітинах, крім еритроцитів. Донатором метильної групи для гомоцистеїну є 5-метилтетрагідрофолат, у результаті чого утворюється метіонін та тетрагідрофолат. Фермент *MTR* потребує наявності вітаміну В<sub>12</sub> (кобаламін; cbl) як кофактора. Комплекс cbl(I)*MTR* може зв'язувати метильну групу від 5-метилтетрагідрофолату (5-methylTHF) та утворювати methylcbl(III)*MTR*. Таким чином, комплекс cbl(I)*MTR* здійснює транспорт метильної групи від 5-methylTHF у циклі реметилування гомоцистеїну. Але цей комплекс може піддаватися окисненню з утворенням неактивної форми cbl(II)*MTR*, яка, у свою чергу може бути реактивована в methylcbl(III)*MTR* за допомогою ферменту метіонінсинтазредуктази (*MTRR*) і наданої метильної групи від S-аденозилметіоніну.

Аналіз нуклеотидної послідовності кодуєчої ділянки гена *MTR* виявив наявність поліморфізму А2756G, що веде до заміни залишку аспарагінової кислоти на гліцин (Asp919Gly). Дані



щодо ролі даного поліморфізму у патогенезі ВДНТ є досить суперечливими. У деяких дослідженнях наявність G-алеля поєднувалася з підвищеним ризиком розвитку ВДНТ. Інші дослідження не доводили наявності зв'язку між поліморфізмом *MTR*-гена і ризиком виникнення дефектів нервової трубки [10; 21]. Були опубліковані дані про підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі жінок з 2756AA генотипом, але їх імовірність не була доведена результатами інших досліджень. Отже, свідчення про зв'язок між поліморфізмом гена *MTR A2756G* і рівнями гомоцистеїну та фолату у плазмі, а також про роль даного поліморфізму у генезі ВДНТ залишаються не остаточними і потребують подальшого вивчення.

Однонуклеотидний поліморфізм A66G гена метіонін-синтазредуктази *MTRR* приводить до амінокислотної заміни ізoleyцину на метіонін (Pе22Met). Доведено підвищення ризику розвитку ВДНТ при генотипі матері або дитини G66G, але тільки за умов низької плазмової концентрації вітаміну B<sub>12</sub>. Метааналіз восьми досліджень виявив підвищення ризику народження дитини з ВДНМ на 48 % за наявності у матері поліморфізму G66G *MTRR* генотипу [27; 28].

Отримано дані про значну роль у генезі ВДНТ порушення експресивності протеїнів сигнального шляху полярності плоских клітин (PCP), який бере участь у регулюванні процесів поляризованого клітинного руху (наприклад, клітинної міграції) та органного морфогенезу. Порушення експресивності протеїнів PCP шляху викликане впливом факторів зовнішнього середовища або генетичних факторів. Спроби зрозуміти генетичну основу регулювання процесів нейруляції довели важливість PCP шляху в ініціації першої фази нейруляції [19; 25].

Таким чином, зі встановленням факту, що прекоцепційний прийом фолієвої кислоти знижує ризик виникнення ВДНТ у плода на 50–70 %, і виявленням першого генетичного фактора ризику (поліморфізм C677T гена *MTHFR*) дослідження цієї патології зосередилося на вивченні мутацій генів ферментів фолатного циклу та метаболізму гомоцистеїну. Значна кількість мутацій була виявлена, але лише у частини з них доведено зв'язок з патогенезом ВДНТ. З усіх вищезазначених варіантів поліморфізму генів лише C677T *MTHFR* та A66G *MTRR* є доведеними факторами ризику розвитку ВДНТ. Враховуючи значну варіабельність поширення ВДНТ у різних країнах, доцільно продовжувати молекулярно-генетичні дослідження у великих популяціях. Визначення нових генетичних факторів ВДНТ може потребувати вивчення генів, що не належать до фолатного циклу та метаболізму гомоцистеїну, наприклад, генів PCP шляху (Frizzled (Fz); Flamingo(Fmi)/Starry-

night(Stan)/Celsr1; Strabismus(Stbm)/VanGogh (Vang)/vangl; Disheveled(Dsh/Dvl); Diego (Dgo)/Diversin) [25].

### Клініка та класифікація

Аномалії розвитку хребта та спинного мозку позначені у МКХ-10 у рубриках Q05 — Q06. Прояви спінального дизрафізму поділяють на три групи, що відрізняються за анатомо-фізіологічними, клінічними проявами та за ступенем тяжкості.

Перша група — закритий спінальний дизрафізм (*spina bifida occulta*) розщеплення задніх, рідко передніх відділів хребетного стовпа, виявляється випадково у клінічно здорових дітей. Найчастіше серед цієї групи трапляються діастематомієлія, сирингомієлія, гідромієлія, синдром натягу кінцевої нитки спинного мозку, спінальні ліпоми.

Друга група — відкритий спінальний дизрафізм (*spina bifida aperta*). Ця патологія пов'язана з порушенням цілісності хребетного стовпа під час його формування і протрузією вмісту спинномозкового каналу з формуванням спинномозкової грижі. Основною локалізацією спинномозкових гриж є попереково-крижовий відділ хребта (82,5 %). У грудному відділі грижі виявляються у 10 % випадків, у шийному — у 7,5 %. Залежно від вмісту грижового мішка, вирізняють кілька форм спинномозкових гриж.

Менінгоцеле — протрузія твердої та арахноїдальної оболонки через дефект хребця. Дефект ззовні вкритий тонкою шкірою, під час пункції спадається. Наявність менінгоцеле частіше за все не супроводжується неврологічною симптоматикою, оскільки спинний мозок залишається інтактним. З прогностичної точки зору, ця форма є найбільш сприятливою.

Менінгорадикулоцеле — це вип'ячування спинномозкових корінців у грижове утворення, що сліпо у ньому закінчуються. Стінку грижового мішка утворюють арахноїдальна оболонка, фіброзна тканина, підшкірна клітковина та шкіра. Ці шари можуть бути різко стоншені або відсутні взагалі, що супроводжується ліквореєю. Клінічними проявами можуть бути периферичні паралічі та парези, трофічні розлади нижніх кінцівок.

Менінгомієлоцеле — проникнення через дефект хребців усіх елементів спинномозкового каналу, тобто оболонки, корінців і самого спинного мозку та зрощення його з внутрішньою стінкою грижового мішка. Ця форма є найбільш значущою та трапляється найчастіше, у 94 % усіх випадків *spina bifida* (без урахування випадків *spina bifida occulta*). Неврологічні прояви включають в себе парези та паралічі нижніх кінцівок, парези сфінктерів тазових резервуарів і трофічні розлади з утворенням виразок та пролежнів стоп.

Мієлоцистоцеле — досить рідкісна форма, при якій кінцевий відділ спинного мозку різко розширений за рахунок його центрального каналу, заповненого спинномозковою рідиною, що супроводжується грубими атрофічними змінами тканин спинного мозку. Незрощення хребта та м'яких тканин у сукупності з недорозвинутим спинним мозком (*rhachischiasis posterior*) є найбільш тяжкою серед вад розвитку спинного мозку. На дні дефекту, сформованого розщепленням шкіри, підлеглих тканин і заднього півкільця хребетного каналу, візуалізується смужка нервової тканини з великою кількістю судин (*area medullo-vasculosa*). Ця вада супроводжується ліквореєю. Кістозний компонент або будь-які об'ємні утворення над шкірою не характерні.

Третя група — спінальні аномалії у комбінації з тяжкими каудальними вадами розвитку хребта і попереково-крижової ділянки: термінальні мієлоцистоцеле, латеральні менінгоцеле, синдром каудальної регресії [14]. Наведена вище класифікація має умовний характер, оскільки велика кількість патологічних станів може виявлятися в комбінації.

Зв'язку між окремими факторами ризику, молекулярно-генетичними дефектами, рівнем дефіциту вітамінів у матері та виникненням певної клінічної форми ВДНТ не встановлено.

### Профілактика

Враховуючи, що близько 80 % ВДНТ мають мультифакторіальне походження, основні заходи профілактики повинні бути спрямовані на запобігання впливу відомих зовнішніх факторів і на виявлення жінок дитородного віку, які мають генетичну схильність до народження дитини з ВДНТ. Прикладом запобігання ВДНТ може бути вдалий досвід низки країн, де впроваджені національні програми з фортифікування продуктів харчування фолієвою кислотою та рекомендації щодо прийому препаратів фолієвої кислоти для жінок, які планують вагітність, що привело до зниження показників народження дітей з аненцефалією на 38 %, зі *spina bifida* — на 52 %, з енцефалоцеле — на 31 % [18; 24]. Проте є дані про наявність форм ВДНТ, резистентних до великих доз фолієвої кислоти як заходу прекоцепційної профілактики. В експериментах на тваринах ізомери інозиту запобігають розвитку фолат-резистентних ВДНТ. У жінок, вагітних плодом з ВДНТ, був виявлений знижений рівень інозиту в крові. Прекоцепційний прийом препаратів міоінозиту та фолієвої кислоти вагітними жінками з високим ризиком ВДНТ (народження дитини з даною патологією в анамнезі) продемонстрував ефективність даного методу профілактики, оскільки в жодній новонародженій дитини не було виявлено ознак вроджених вад нервової трубки [16]. Для проведення цілеспрямованої профілактики доцільно визначати групу жінок з найбільш ви-

соким ризиком народження дітей з ВДНТ. Для цього у жінок з епідеміологічними факторами ризику з'ясовують причини гіпергомоцистемії, для чого проводять ДНК-діагностику спадкових дефектів ферментів, що беруть участь в обміні метіоніну та фолієвої кислоти, наприклад, *MTHFR*, за допомогою ДНК-мікрочипів порівняльної геномної гібридизації. Менш надійними показниками, за якими можна визначити групу для проведення цілеспрямованих заходів профілактики, є рівень вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub> та фолієвої кислоти у сироватці крові.

Слід враховувати, що у жінок із генетичною схильністю до формування ВДНТ у плода не завжди можна виявити епідеміологічні фактори ризику. Тому виявлення популяційного ризику генних мутацій та зв'язку між генетичними і клініко-анамнестичними даними є перспективним напрямом досліджень. Формування груп ризику, створення індивідуального комплексу методів профілактики можуть знизити поширеність ВДНТ. Основні з вказаних заходів потрібно проводити на етапі планування вагітності. На відміну від цього підходу, нині вищезазначена проблема виникає лише на етапі пренатальної діагностики, що базується на сучасних методах ранньої діагностики ВДНТ у плода за допомогою біохімічних методик (дослідження рівня  $\alpha$ -фетопротеїну та ацетилхолінестерази у сироватці крові матері та навколоплідних водах), методів інтроскопії плода (ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження). Біохімічні дослідження крові жінки та ультрасонографія є скринінговими для усіх вагітних. При виявленні ВДНТ або підозрі щодо її наявності у плода, сім'я опиняється перед необхідністю прийняття складного рішення про переривання вагітності, що супроводжується низкою біоетичних проблем.

Формування груп ризику серед жінок, у яких шанси народження дитини з ВДНТ вищі за середньопопуляційні (за наявності одного, а тим більше двох факторів ризику), надасть можливість проводити молекулярно-генетичне дослідження і оптимізувати клінічне обстеження на етапі планування вагітності та підвищити якість пренатального дослідження. Порядок ведення жінок з групи ризику включатиме: консультації лікаря-генетика, гінеколога, терапевта, ендокринолога, обстеження на групу TORCH-інфекцій методом ІФА (у разі виявлення IgG — повторний аналіз через 2 тиж. та, за потреби, ПЛР); у II триместрі — багатократний контроль рівня  $\alpha$ -фетопротеїну й ацетилхолінестерази у сироватці крові та навколоплідних водах, багаторазове ультразвукове дослідження плода, в складних випадках — магнітно-резонансне дослідження. Ультразвукове дослідження плода надає можливість вже у ранньому терміні вагітності визначити рівень локалізації грижі, її тяжкість, анатомічну форму, стан хребта, наявність гідроцефалії та поєднаних вад розвитку [6; 8]. У жінок з групи ризику та у тих, у кого

виявили сумнівні зміни при скринінгових дослідженнях, необхідно контролювати рівень гомоцистеїну в крові у II триместрі вагітності. Для диференційної діагностики різних форм гіпергомоцистеїнемії інколи використовуються навантажувальні проби з метіоніном.

Остаточне підтвердження ВДНТ у плода частіше за все є приводом пропонувати переривання вагітності. Однак слід враховувати, що сучасні методи пренатальної діагностики частіше діагностують сам факт наявності дефекту, але не завжди дають можливість уточнити його ступінь тяжкості. При цьому ступінь залучення до патологічного процесу нервових структур є визначальним для прогнозу.

### Лікування

Сучасні методики оперативного лікування доповнюються мікрохірургічною технікою, що дозволяє більш ретельно виділити і видалити менингоцеле із супровідним об'ємним утворенням без ушкодження провідникового апарату спинного мозку [4].

Окремим питанням є визначення оптимальних термінів планового хірургічного втручання. Виявлення ступеня неврологічних порушень у новонароджених становить певні труднощі, у зв'язку з чим думки авторів щодо термінів оперативного лікування розділилися. З віком спинномозкова грижа збільшується, що погіршує умови для пластичного закриття дефекту, а процеси, що розвиваються у грижовому мішку, підвищують ступінь і тяжкість неврологічних порушень. Звільнення нервових корінців, навпаки, веде до відновлення функцій тазових органів і нижніх кінцівок. Так, японськими дослідниками оцінений інтелектуальний статус 12 дітей зі спинномозковими грижами в поєднанні з гідроцефалією. Кращі результати лікування отримані у дітей, які перенесли оперативне лікування на більш ранніх термінах. Раннє операційне втручання є не тільки профілактикою ускладнень з боку грижового мішка, розвитку та прогресування супровідної гідроцефалії, але й створює нормальне анатомо-фізіологічне співвідношення та сприятливі умови для правильного розвитку спинного мозку, відновлення і покращання його порушених функцій, запобігає дегенерації нервових корінців, сприяє нормальному психічному розвитку дитини, а також забезпечує добрий косметичний результат [5].

Проблемою планової хірургії є поєднання спинномозкових гриж із прогресуючою гідроцефалією, коли постає питання вибору послідовності операцій або їх суміщення з одномоментним видаленням грижового мішка і лікворешунтуванням. Оптимальним слід вважати одномоментну операцію, під час якої усувається спинномозковий дефект і нормалізується лікворний тиск. Це забезпечує профілактику підвищення інтракраніального тиску після видалення грижі, що є резервуаром підйомів тиску і

запобігає вторинній післяопераційній ліквореї, зумовленій ліквореїною гіпертензією.

Однак частіше доводиться стикатися із ситуаціями, коли одномоментне втручання неможливе (тяжкість стану, мала маса, значні розміри грижового мішка, вираженість гідроцефалії й гіпертензії). Залежно від вираженості того чи іншого компонента, що визначає стан пацієнта, а також стан грижового мішка, проводять спочатку шунтуючу операцію, а через 7–10 днів — видалення грижі або навпаки. Необхідність ургентного втручання виникає при розривах спинномозкових гриж з витіканням спинномозкової рідини (ліквореєю) чи загрози таких розривів при різкому потоншенні тканин грижового мішка. Терміновість втручання пов'язана з наявністю «відчинених воріт» для інфекції за умов ліквореї, і що раніше вона зупинена, то меншою є можливість інфікування та розвитку менингітів, менингоенцефалітів. У разі якщо лікворея триває більше 24 год, видалення спинномозкових гриж і усунення ліквореї ускладнюються гнійно-запальними процесами у 78 % випадків. Саме цим обгрунтоване проведення термінових оперативних втручань у дітей зі спинномозковою грижею, ускладненою ліквореєю, чи при загрози її виникнення [6].

### Прогноз

Спостереження за дітьми, у яких пренатально був встановлений діагноз менингомієлоцеле, підтверджують залежність між ступенем вентрикуломегалії й анатомічним рівнем дефекту за даними ультразвукової діагностики та сприятливим прогнозом у майбутньому. Найбільш сприятливий прогноз — за відсутності вентрикуломегалії та розташуванні дефекту у попереково-крижовому відділі хребта. Оперативне втручання з приводу закриття та пластики дефекту приводить до значного зниження рівня смертності, а операція шунтування при гідроцефалії дозволяє зберегти нормальний рівень інтелекту в майбутньому у більшості пацієнтів [23].

Відсутність оперативного лікування зумовлює 90–100 % смертність у віці до 1 року. Причинами смерті на другому році життя у більшості випадків є прогресуюча гідроцефалія та інфекції ЦНС. У дітей з менингомієлоцеле при подальшому спостереженні виявляються такі несприятливі наслідки: інвалідність — 80–85 %, моторні порушення — 60–70 %, гідроцефалія — 80 %, відставання у розумовому розвитку — 25–30 %, нетримання тазових резервуарів — 65–75 %.

### Висновки

1. Згідно з даними про значні географічні відмінності в епідеміології ВДНТ серед багатьох країн світу та навіть між регіонами у межах однієї країни, вивчення епідеміології різних форм ВДНТ і визначення популяційного ризику у населення України є важливим завданням.



2. Вивчення розповсюдженості поліморфізму генів, що є доведеними факторами ризику ВДНТ, виявлення нових поліморфізмів генів у популяції України дозволить оптимізувати процес формування груп ризику серед жінок дітородного віку у рамках концепції профілактики ВДНТ.

3. Виявлення генетичних маркерів ризику ВДНТ у жінок надасть можливість диференційного підходу до преконцепційної та пренатальної профілактики, ранньої діагностики й оптимізації стратегії медичного ведення, що, в свою чергу, дозволить зробити позитивний вклад у стратегію зниження показників перинатальної, неонатальної та малюкової смертності, захворюваності й інвалідності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антонов О. В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития плода и новорожденных детей / О. В. Антонов, И. В. Антонова, О. В. Добаш // Детские инфекции. – 2005. – № 2. – С. 64–66.
2. Быкадорова О. Л. Характеристика показателей заболеваемости и смертности новорожденных в условиях областного перинатального центра / О. Л. Быкадорова // Сибирский консилиум. – 2004. – № 1. – С. 81–84.
3. Володин Н. Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения / Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 18–23.
4. Глянецев С. П. Профессор Д. О. Отт — пионер и основоположник эндоскопической хирургии / С. П. Глянецев, В. Е. Оловянный, А. В. Федоров // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – № 2. – С. 3–8.
5. Гусева Н. Б. Обоснование комплексного лечения спастического нейрогенного мочевого пузыря у детей с миеломенингоцеле / Н. Б. Гусева, Е. Л. Вишневский, Р. О. Игнатъев // Детская хирургия. – 2005. – № 1. – С. 15–17.
6. Зозуля Ю. А. Пороки развития позвоночника и спинного мозга / Ю. А. Зозуля, Ю. А. Орлов // Здоров'я України : мед. газета. – 2003. – № 17 (78). – С. 20 ; – № 18 (79). – С. 25.
7. Исаков Ю. Ф. Хирургические болезни детского возраста : рук. для врачей / Ю. Ф. Исаков. – М., 2004. – Т. 1. – С. 140–153.
8. Русанова О. К. Проблемы пренатальной диагностики и пути их решения / О. К. Русанова // Пренатальная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 89–93.
9. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? / N. M. van der Put, F. Gabreels, E. M. Stevens [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 1998. – Vol. 62. – P. 1044–1051.
10. Association of MTRRA66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTR2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population / R. M. Gueant-Rodriguez, Y. Juilliere, M. Candido [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 94. – P. 510–515.
11. Beaudin A. E. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects : a mini review / A. E. Beaudin, P. J. Stover // Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2009. – Vol. 85. – P. 274–284.
12. Birth Defects Research Group Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk / V. B. O'Leary, J. L. Mills, A. Parle-McDermott [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2005, Oct 1. – Vol. 138A (2). – P. 99–106.
13. Boyles A. L. Candidate gene analysis in human neural tube defects / A. L. Boyles, P. Hammock, M. C. Speer // Am. J. Med. Genet. C Semin Med. Genet. – 2005, May 15. – Vol. 135C (1). – P. 9–23.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate ; United States, 1995–1996 and 1999–2000 // Morb Mortal Wkly Rep. – 2004, May 7. – Vol. 53 (17). – P. 362–365.
15. Confirmation of the R653Q polymorphism of the tri-functional C1-synthase enzyme as a maternal risk for neural tube defects in the Irish population / A. Parle-McDermott, P. N. Kirke, J. L. Mills [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2006, Jun. – Vol. 14 (6). – P. 768–772.
16. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy / P. Cavalli, G. Tonni, E. Grosso, C. Poggiani // Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2011, Nov. – Vol. 91 (11). – P. 962–965.
17. Exposure to Fumonisin and the Occurrence of Neural Tube Defects along the Texas–Mexico Border / S. A. Missmer, Lucina Suarez, Marilyn Felkner, Elaine Wang // Environmental Health Perspectives Journal. – 2006, Feb. – Vol. 114 (2). – P. 237–241.
18. Fortification of flour with folic acid / R. J. Berry, L. Bailey, J. Mulinare, C. Bower // Food Nutr Bull. – 2010, Mar. – Vol. 31 (1 Suppl.). – P. S22–35.
19. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk / Ivon J. M. van der Linden, Lydia A. Afman, Sandra G. Heil, Henk J. Blom // Proceedings of the Nutrition Society. – 2006. – Vol. 65. – P. 204–215.
20. Greene N. D. Genetics of human neural tube defects / N. D. Greene, P. Stanier, A. J. Copp // Hum. Mol. Genet. – 2009, Oct. – Vol. 15, N 18 (R 2). – P. R113–129.
21. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects / H. Zhu, N. J. Wicker, G. M. Shaw [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2003. – Vol. 78. – P. 216–221.
22. Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism / A. Fredriksen, K. Meyer, P. M. Ueland [et al.] // Hum. Mutat. – 2007, Sep. – Vol. 28 (9). – P. 856–865.
23. Motor profile and cognitive functioning in children with spina bifida / A. Vinck, M. W. Nijhuis-van der Sanden, N. J. Roeleveld [et al.] // Eur. J. Paediatr Neurol. – 2010, Jan. – Vol. 14 (1). – P. 86–92.
24. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada / P. de Wals, F. Tairou, M. I. van Allen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007, Jul 12. – Vol. 357 (2). – P. 135–142.
25. Roles of planar cell polarity pathways in the development of neural tube defects / Gang Wu, Xupei Huang, Yimin Hua, Dezhi Mu // Journal of Biomedical Science. – 2011. – Vol. 18. – P. 66.
26. Survival and mobility in open spina bifida: Comparison of results from the United States and the United Kingdom / Oakeshott Pippa, Gillian M. Hunt, Sally Kerry, David J. Strauss // Int. J. Disabil. Hum. Dev. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 101–106.
27. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida / Ivon J. M. van der Linden, Martin den Heijer, Lydia A. Afman [et al.] // Journal of Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 84, N 12. – P. 1047–1054.
28. Variation and expression of dihydrofolate reductase (DHFR) in relation to spina bifida / I. J. van der Linden, U. Nguyen, S. G. Heil, B. Franke // Mol. Genet. Metab. – 2007, May. – Vol. 91 (1). – P. 98–103.
29. Vieira A. R. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly / A. R. Vieira, S. Castillo Taucher // Rev. Med. Chil. – 2005, Jan. – Vol. 133 (1). – P. 62–70.