



ДЕФЕКТЫ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ. АНЭНЦЕФАЛИЯ

Ж.С. Абдрахманов, Е.К. Куандыков, Л.Н. Нуралина, А.А. Абласанов
Международный Казахско-турецкий университет им.А.Ясави, г. Туркестан,
Казахская академия питания, г. Алматы

Несмотря на значительные успехи современной пренатальной диагностики, дефекты нервной трубки (ДНТ) плода по-прежнему остаются одним из самых распространенных врожденных пороков развития. Достижения в области генетики и молекулярной биологии привели к лучшему пониманию развития центральной нервной системы (ЦНС). У человека нервная трубка формируется из эктодермы, ее замыкание происходит на 21-28-й день после зачатия. В большинстве случаев ДНТ возникают в результате нарушения закрытия концов нервной трубки или их повторного открытия. При нарушении процессов формирования нервной трубки в зависимости от места появления дефекта образуется анэнцефалия, мозговая грыжа или spina bifida [1].

Анэнцефалия - наиболее тяжелый порок развития ЦНС. Эта патология заключается в отсутствии переднего, среднего, а иногда и заднего мозга. 75% плодов с анэнцефалией погибают внутриутробно. Родившиеся живыми умирают через несколько часов или суток. Spina bifida клинически может проявляться параличом нижних конечностей, мочевого пузыря, прямой кишки и т.д. [2].

Ежегодно в США регистрируется 1 случай ДНТ на 1000 беременностей, при этом 4000 беременностей в год прерываются, что составляет 1 к 5 младенческой смертности, включая самопроизвольный выкидыш и искусственный аборт в связи с нарушением развития ЦНС плода [3]. Ежегодно частота выявления ДНТ в России составляет 0,45%; смертность вследствие ДНТ - 300 новорожденных (2% общей детской смертности) [4].

Возникновение ДНТ обусловлено как наследственными факторами, так и воздействием внешней среды. Среди наследственных особенностей можно выделить половые и этнические различия, повышенную степень конкордантности у монозиготных близнецов, мутации генов и хромосомные нарушения, наличие аутоантител против рецепторов фолиевой кислоты (ФК) [5,6].

Повышать риск появления ДНТ могут лекарственные средства, нарушающие обмен фолатов (триметоприм, сульфасалазин, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота и другие противосудорожные средства и т. д.), злоупотребление алкоголем, метанол. К приобретенным факторам, способным приводить к возникновению ДНТ, относят сахарный диабет, гипертермию, курение и т. д. Материнское ожирение может также быть связано с развитием врожденных аномалий [7-10]. Определенную роль в развитии патологии могут, кроме того, играть такие факторы, как место проживания, время года, в которое произошло зачатие, возраст матери, социально-экономические условия, а также алиментарный фактор [11,12].

Алиментарный фактор одним из первых был признан фактором риска развития. В результате приема

мультивитаминных комплексов частота рецидивов этой патологии в последующие беременности резко сократилась. В дальнейшем женщины родившие детей с ДНТ показали, что во время беременности испытывали дефицит витаминов. Значение ФК резко возрастает при беременности. Ее участие в пуриновом обмене имеет определяющее значение для нормального эмбриогенеза. Достаточный уровень ФК необходим для полноценного формирования нервной системы плода. Влияние каких-либо вредных факторов, в том числе и дефицита фолатов, может привести к развитию ДНТ, что реализуется в анэнцефалию или в spina bifida [13]. В организме человека образуется ФК микрофлорой кишечника. Вместе с витамином В12 стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (серин, глицин, гистедин, метионин), нуклеиновых кислот (метионин — компонента ДНК, играет ключевую роль в делении клеток), пуринов и пиримидинов и в обмене холина [14]. Для профилактики фолиевой недостаточности (несбалансированное, неудовлетворительное питание) рекомендуется принимать 20-50 мкг ФК ежедневно, в период беременности 400 мкг в день, при лактации - по 300 мкг. Анализ первых результатов внедрения программы массовой профилактики фолат-зависимых врожденных пороков развития у детей жителей Московской области, представленной Жученко Л. А., показал, что для профилактики патологий необходимо использовать метод первичной профилактики, направленный на создание оптимальных условий для оплодотворения и эмбриофетогенеза. При этом принимали ФК до зачатия 2,3% женщин и 30% женщин принимали ее с первых недель беременности, т.е. с момента первого обращения по поводу задержки менструации. Анализ рождения детей с анэнцефалией и индуцированные выкидыши плодов с данной патологией беременности показал, что произошло снижение доли ДНТ с 15 в 2000г. до 11 в 2001г. на 10 000 рождений плодов/детей, анэнцефалия — с 6,9 до 4,1 [15]. Многие патологические эффекты дефицита фолатов связаны с повышением в плазме крови уровня гомоцистеина (ГЦ). Роль витаминов В12 и В6 в развитии ДНТ установлена недавно. Внутриклеточный витамин В12 действует как фактор реметилирования ГЦ в метионин при участии фермента метионин-синтетазы. Дефицит витамина В12, таким образом, может стать причиной гипергомоцистеинемии, хотя концентрация фолатов в крови может быть нормальной или даже повышенной. Такой феномен известен как «ловушка метил-фолатов». Концентрация ГЦ в крови беременных на 50-60% ниже, чем вне беременности. Возможными причинами снижения концентрации ГЦ являются гемодилюция, повышение синтеза стероидов, а также потребление метионина и ГЦ растущим плодом [16].

Исследование Paskal M. и соавт., изучавших содержание витамина В12 в плазме крови матерей,



родивших детей с анэнцефалией и spina bifida, продемонстрировало, что снижение концентрации витамина В12 в материнской сыворотке крови ниже уровня 185 пмоль/л коррелирует с 3,5-кратным повышением риска рождения ребенка с ДНТ. Средние концентрации витамина В12 у матерей группы с анэнцефалией и spina bifida были на 21 % меньше по сравнению с контрольной группой, в то время как различий между концентрациями фолатов, витамина В6 и ГЦ в сыворотке крови и эритроцитах не наблюдалось. Эти данные подтверждают многофакторность происхождения ДНТ и необходимость включения витамина В12 наряду с фолатами в профилактику врожденных пороков ЦНС плода.

Особую группу риска по дефициту фолатов и витаминов группы В составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а также курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек в день). Следует также учитывать, что до 80 % женщин в возрасте от 18 до 40 лет имеют субоптимальные концентрации фолатов в крови.

Для оптимальной профилактики ДНТ плода пренатальное исследование α -фетопротейна (АФП) в сыворотке материнской крови на 16-18 неделе беременности дает возможность выявить ДНТ. Ультразвуковое исследование может обнаружить анэнцефалию с 12 недель беременности и расщепление позвоночника с 16-20 недель.

В ряде стран проводились программы, направленные на профилактическое использование фолатсодержащих препаратов женщинами детородного возраста. С 1998 года в США Организация по администрированию продуктами и лекарствами (FDA) требует, чтобы зерновые продукты (хлеб, мука)

были обогащены ФК. На встрече по профилактике врожденных дефектов в Оттаве 25 апреля 2003 года отмечено, что фортифицирование муки является очень дешевым процессом. На сегодня из 184 стран мира в 34 добавляют в муку ФК, а в некоторых и железо. В Ирландии было проведено обогащение круп витамином В12 в 1981г. и ФК в 1987г., что привело к снижению частоты рождения детей с ДНТ с 4,7 до 1,3 на 1000 новорожденных. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 33 клинических центрах Англии (обследованы 1817 женщин), более 75% случаев ДНТ можно предотвращать с помощью назначения ФК и витамина В12. В Италии с 2005г. законодательно утверждена необходимость ежедневного приема 400 мкг ФК женщинами, планирующими беременность.

В последние годы при планировании беременности получила распространение периконцепционная профилактика. Она должна обязательно проводиться при повышенном риске мультифакторных пороков развития, невынашивании беременности, эндокринной патологии у женщины и наличии серьезных соматических заболеваний в семье.

Таким образом, согласно рекомендациям различных международных организаций (включая FDA, США; March of Dimes CDC-Alanta - Spina Bifida Assotiation Public Health Service; Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de Espana и др.), женщины с неотягощенным по ДНТ анамнезом должны получать 400 мкг ФК в сутки в сочетании с витамином В12 в дозе 2 мкг/сут. как минимум за месяц до зачатия и на протяжении первого триместра беременности. Также велика роль периконцепционной профилактики, которая рекомендуется всем семьям, планирующим беременность.

Литература:

1. Manifesto. 2nd International Conference on Birth Defects and Disabilities in the Developing World. Sept., Beijing. 2005; Disponible su www.icbd.org.
2. Kirk A. Bol et al. Survival of Infants with NTDs in the Presence of Folic Acid Fortification, Pediatrics. March 2006; 117:803-813
3. В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода. Акушерство, Гинекология, Педиатрия, 2007; 1(136):34-36
4. Sheldon P. Rothenberg et al.. Autoantibodies against Folate Receptors in Women with a Pregnancy Complicated by a NTD New England Journal of Medicine. 2004; 2(350):134-142
5. Carmona RH. The global challenges of birth defects and disabilities. Lancet 2005;366: 1144-1146
6. Erwood M., Little J., Elwood J. H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxfords: Oxford University Press, 1992.
7. P Mersereau et al. Spina Bifida and Anencephaly Before and After Folic Acid Mandate - United States, 1995-1996 and 1999-2000 Morbidity & Mortality Weekly Report. 2004;53(17):112-123
8. Х. Зеттерберг. Метилентетрагидрофолат-редуктаза и генетические полиморфизмы транскобаламина при самопроизвольном аборте: биологические и клинические последствия. Биологическая эндокринология репродуктивной функции. 2004; 2(1):7
9. Жученко Л. А. Анализ первых результатов внедрения программы массовой профилактики фолатзависимых врожденных пороков развития у детей жителей Московской области. Российский вестник Акушера-гинеколога, 2003;3:49-51
10. Макацария А. Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и соавт. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М., 2005; 233-245
11. C. Verity., H. Firth., C. French-Constant congenital abnormalities of the central nervous system. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:122-134.
12. Ionescu-Iltu R., Marelli A.J., Mackie A.S. et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. BMJ 2009; 338-344.
13. G.P. Oakley, Delaying folic acid fortification of flour, BMJ. 2002; 324: 1348-1349.
14. Philippe De Wals et al. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. N Engl J Med 2007; 2(357):135-142
15. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. JAMA. Jun 20 2001;285(23):2981-2986
16. И.Ю. Васильева Периконцепционная профилактика врожденной патологии. Гинекология, 2004; (06)5:23-26