

©Б. А. Євтушок¹, Н. Г. Горovenko², І. П. Кузнєцов³

¹Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені В. Поліщука, Рівне

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Шупика, Київ

³Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк

ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО АНАМНЕЗУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВАД НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ

ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО АНАМНЕЗУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВАД НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ. Дане дослідження присвячене вивченню можливої кореляції ризику вад невральної трубки та таких факторів, як вік матері на час вагітності, порядковий номер вагітності та пологів, наявність спонтанного абортів перед даною вагітністю, результат попередньої вагітності, інтервал між попередніми вагітностями/пологами та даною вагітністю. Дослідження виявило вищий ризик виникнення ВНТ для тих вагітностей, яким передував спонтанний аборт у жінки, а також у випадках вагітностей і пологів, що мають порядковий номер 4 і вище. Це підтверджує необхідність поглибленого консультування з питань прекоцепційної підготовки та периконцепційного вживання фолієвої кислоти жінок репродуктивного віку, і особливо тих, у кого стався викидень або вагітність має порядковий номер 4 і вище.

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО АНАМНЕЗА КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОРОКОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ. Данное исследование посвящено изучению возможной корреляции риска пороков невральной трубки (ПНТ) и таких факторов, как возраст матери во время беременности, порядковый номер беременности и родов, наличие спонтанного аборта перед данной беременностью, результат предыдущей беременности, интервал между предыдущими беременностями/родами и данной беременностью. Результаты исследования свидетельствуют, что риск возникновения ПНТ выше для тех беременностей, которым предшествовал спонтанный аборт, а также для беременности и родов, порядковый номер которых 4 и выше. Это подтверждает необходимость углубленного консультирования по вопросам прекоцепционной подготовки и периконцепционного приема фолиевой кислоты женщин репродуктивного возраста, особенно тех, у которых случился спонтанный аборт или беременность имеет порядковый номер 4 и выше.

CHARACTERISTICS OF REPRODUCTIVE HISTORY AS A RISK FACTOR OF NEURAL TUBE DEFECTS. This study is dedicated to research of possible correlation between the risk of neural tube defects in fetus and certain factors as: maternal age, numerical order of pregnancy and delivery, occurrence of spontaneous abortion before pregnancy, result of previous pregnancy and interval between current and previous pregnancy/ delivery. The study has found out that the risk of NTD is higher if there was a spontaneous abortion in previous pregnancy. Also, the risk is elevated with the numerical order of pregnancy/delivery 4 and higher. This confirms the necessity of preconceptional consulting and use of folic acid for all women of reproductive age, especially for those who had spontaneous abortion in previous pregnancy and who has pregnancy of high numerical order (4 and higher).

Ключові слова: вади невральної трубки, порядковий номер вагітності, порядковий номер пологів, вік матері, спонтанний аборт, прекоцепційна підготовка, фолієва кислота, Полісся.

Ключевые слова: пороки невральной трубки, порядковый номер беременности, порядковый номер родов, возраст матери, спонтанный аборт, прекоцепционная подготовка, фолиевая кислота, Полесье.

Key words: neural tube defects, numerical order of pregnancy, numerical order of delivery, maternal age, spontaneous abortion, preconceptional health, folic acid, Polissia.

ВСТУП. Вади невральної трубки (ВНТ) щороку є причиною багатьох випадків репродуктивних втрат, малюкової смертності та дитячої інвалідності. Це мультифакторіальна патологія, етіологія якої вивчена лише частково. На сьогодні не відома єдина причина виникнення цих вад. Враховуючи клінічну значущість дефектів нейруляції, серйозний прогноз щодо життя та здоров'я плода з такими вадами, пошук можливих причин, а точніше – факторів ризику виникнення цих вад, вже багато років залишається актуальним питанням медичних досліджень. Особливо важливим це питання є для України і, зокрема, для Рівненської області, де зареєстрована одна із найвищих частот ВНТ у Європі (21,3 на 10 000 живонароджених) [1]. Привертає увагу ще й те, що в районах Рівненської області, визнаних забрудненими внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (умовно вони віднесені до категорії Полісся, оскільки цей регіон відрі-

няється не лише за екологічними, але й соціокультурними характеристиками), частота цих вад є достовірно вищою, ніж у районах, що є умовно чистими (в дослідженні вони означені як не-Полісся) [1, 2].

До визнаних факторів ризику ВНТ належать недостатність метаболітів фолієвої кислоти в організмі вагітної, зокрема, як наслідок недостатнього харчування, етнічна належність, надлишкова маса тіла, жіноча стать плода, цукровий діабет матері, гіпертермія вагітної на ранніх термінах гестації, наявність випадків ВНТ у сімейному анамнезі [3–6].

Деяко менше вивчені такі характеристики, як вік батьків, порядковий номер вагітності та пологів, значення акушерського анамнезу (кількість живо- і мертвонароджених дітей та викиднів у матері).

Метою дослідження був аналіз біологічних характеристик вагітностей із плодами з ВНТ та порівняння їх з

вагітностями плодами без вроджених вад розвитку (ВВР) в залежності від регіону походження випадку (Полісся або не-Полісся).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. З 2000 року в Рівненській області здійснюється популяційний моніторинг ВВР за міжнародними стандартами. Об'єм даних, які збираються, відповідає вимогам Міністерства охорони здоров'я України, а також Міжнародної палати систем моніторингу і досліджень ВВР (ICBDSR, <http://www.icbdsr.org/>), Європейської мережі популяційних реєстрів ВВР – EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>). Невід'ємною складовою цієї системи є обласний реєстр новонароджених дітей. Дані про ВВР включають випадки серед живо- і мертвонароджених, переривань вагітності та спонтанних абортів, зібрані з множинних джерел інформації (реєстраційна карта обласного реєстру новонароджених, реєстраційна генетична карта, протокол пренатального ультразвукового дослідження, історія пологів, історія розвитку новонародженого, історія хвороби, протокол патологоанатомічного розтину).

У групу дослідження включено 464 випадки ВНТ (ізолювані та комплекси множинних ВВР невідомої етіології), зареєстровані в Рівненській області протягом 2000–2014 років. З них 262 випадки було зареєстровано в Поліссі та 202 – в не-Поліссі. Контрольну групу становили 450 вагітностей, котрі завершилися народженням здорових дітей, з яких 233 випадки припало на Полісся та 217 на не-Полісся. Порівняння між групами проводилось за такими параметрами: вік матері, порядковий номер вагітності, інтервал між даною вагітністю та попередніми пологами, інтервал між даною вагітністю та попередньою вагітністю, наявність викиднів в анамнезі жінки, результат попередньої вагітності. Для статистичного аналізу даних використано метод порівняння ліній регресії та критерій Хі-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У нашому дослідженні ми не виявили різниці щодо розподілу вагітних Рівненської області за віковими категоріями між контрольною групою та групою вагітностей із ВНТ. Наші результати корелюють з низкою зарубіжних досліджень [6–8]. Однак за результатами інших досліджень така залежність виявлена. Більшість із них схильється вважати ризик ВНТ вищим у жінок, що знаходяться наприкінці репродуктивного періоду [9]. Дослідження Granroth [10] продемонструвало підвищення ризику ВНТ у жінок старшої (вище 40 років) вікової групи (щоправда, при поєднанні старшого віку матері із високим паритетом). Petrova і Vatskjold [11] виявили вищий ризик ВНТ у жінок молодшої вікової групи (молодші за 30 років). Є дослідження, котрі демонструють співвідношення частоти ВНТ з віком матері у вигляді U-подібної кривої, тобто виявляють підвищені ризики як серед наймолодших, так і серед найстарших жінок [12]. Такі ж результати отримано Vucimazza [13], де виявлено підвищені частоти ВНТ серед

вагітностей у молодих (менше 25 років) та старших (старше 35 років) жінок. У статті Vierra [14] навіть проведено диференціацію між ступенем впливу віку матері на окремі нозологічні форми ВНТ: виявлено більшу залежність ризику виникнення спинномозкової кили при вагітностях у жінок молодше 19 і старше 40 років. Для аненцефалії зв'язок був слабшим і стосувався тільки жінок старшої вікової групи.

Важливим аспектом прогнозування ризику виникнення ВНТ може бути акушерський анамнез матері. Так, дослідження Elwood [7, 8] виявило, що ризик ВНТ зростає зі збільшенням кількості мертвонароджень у матері та знижується зі збільшенням кількості живонароджених дітей. У публікації Granroth [10] вказано більшу кількість мертвонароджень та випадків невиношування вагітності перед вагітністю із вадами центральної нервової системи, включно ВНТ. Teskie [6] також вказує на більшу частоту випадків невиношування вагітності у жінок, що мали дітей із ВНТ. Дослідження Leck [9] виявило вищу частоту спонтанних викиднів та меншу кількість живонароджених дівчаток в сім'ях, де спостерігались випадки ВНТ. Evans [15] було встановлено, що існує підвищений ризик вагітності із ВНТ у жінок, котрі мали два та більше викиднів в анамнезі. Суперечливі дані було отримано щодо того, чи більша частота викиднів стосується вагітностей, що передують вагітності із ВНТ, чи наступним вагітностям. Так, дослідження Clarke [16] пов'язує підвищений ризик ВНТ із несприятливою взаємодією ураженого плода та трофобластичного матеріалу від попередньої вагітності і, таким чином, ризик ВНТ вбачається підвищеним, якщо викидень передує ураженій вагітності. Подібні дані були отримані Cucle [17] – підвищений ризик ВНТ спостерігався у тих випадках, якщо мати мала викидень безпосередньо перед вагітністю плодом з ВНТ. Натомість у Kuginczuk [18] отримано протилежні дані: зниження ризику ВНТ у випадку викидня перед даною вагітністю.

За результатами нашого дослідження виявлено статистично достовірну різницю ($p < 0,05$) між групами за таким параметром, як результат попередньої вагітності, зокрема наявність викиднів в анамнезі перед даною вагітністю (табл. 1). Аналіз показав, що частота ВНТ є вищою серед тих жінок, у яких перед даною вагітністю був спонтанний аборт (незалежно від регіону проживання).

За даними літератури, чимало робіт стосувалось зв'язку виникнення ВНТ та паритету пологів жінки. Так, дослідження Csermely [19] та Vucimazza [13] виявили U-подібний розподіл частоти виникнення ВНТ, тобто підвищений ризик спостерігався при перших пологах та при пологах високого паритету. У роботі Teskie [6] виявлено таку ж залежність – вищий ризик спостерігався при перших та останніх пологах у жінок. Нижчий ризик ВНТ, за спостереженнями Leck [9], виявляється при других за порядком пологах. Дослідження Granroth [10] виявило

Таблиця 1. Кількість викиднів (в тому числі замерлих вагітностей), що передували даній вагітності

Кількість викиднів перед даною вагітністю	Полісся		Не-Полісся	
	група дослідження	контрольна група	група дослідження	контрольна група
1	46	31	20	9
2 і більше	8	5	4	2

підвищення частоти аненцефалії зі зростанням паритету. Sever [20] виявив зв'язок паритету із ризиком виникнення енцефалоцеле, але не аненцефалії. У праці Fedrick [12] наведено цікаві спостереження взаємозв'язку віку та паритету жінки – вищий ризик виявлено при поєднанні паритету зі старшим віком матері, але у випадку перших пологів в старшому віці – ризик був нижчим. Публікація Elwood [7] звертає увагу на коротші часові інтервали між вагітністю з ВНТ та попередніми пологами.

У Рівненській області фактично спостерігалась дещо вища частота коротких інтервалів між вагітностями (рис. 1) та пологами (рис. 2) у жінок групи дослідження. Однак за результатами порівняння ліній регресії для двох груп різниця не була статистично достовірною як для Полісся, так і для не-Полісся.

У таблиці 2 показано розподіл групи дослідження і контрольної групи за порядковим номером вагітності з урахуванням регіону проживання (Полісся/не-Полісся). Було виявлено, що в матерів, у яких дана вагітність мала порядковий номер 4 і більше, ризик народження дітей із ВНТ вищий, ніж у матерів, що мали 3 і менше вагітностей, незалежно від регіону проживання (Полісся/не-Полісся) (рис. 3). Ця відмінність була статистично достовірною.

Це твердження справедливе також для порядкового номеру пологів: при пологах з порядковим номером 4 і вище ризик ВНТ зростає. У таблиці 3 показано розподіл випадків за кількістю пологів перед досліджуваною вагітністю у групі дослідження і контрольній групі залежно від регіону проживання (Полісся/не-Полісся). На рисунку 4 цей розподіл представлено графічно (у відсотках).

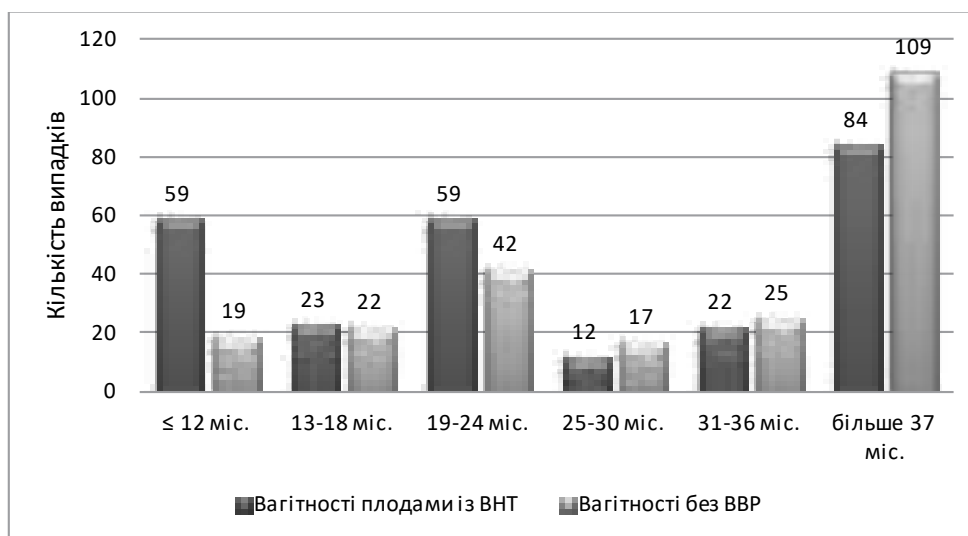


Рис. 1. Інтервал у місяцях між даною та попередньою вагітностями – порівняння груп контролю та дослідження.

Примітка. Перша вагітність спостерігалась у 179 жінок групи дослідження і 201 жінки контрольної групи; невідомий інтервал між вагітністю і попередніми пологами був у 26 і 15 жінок відповідно.

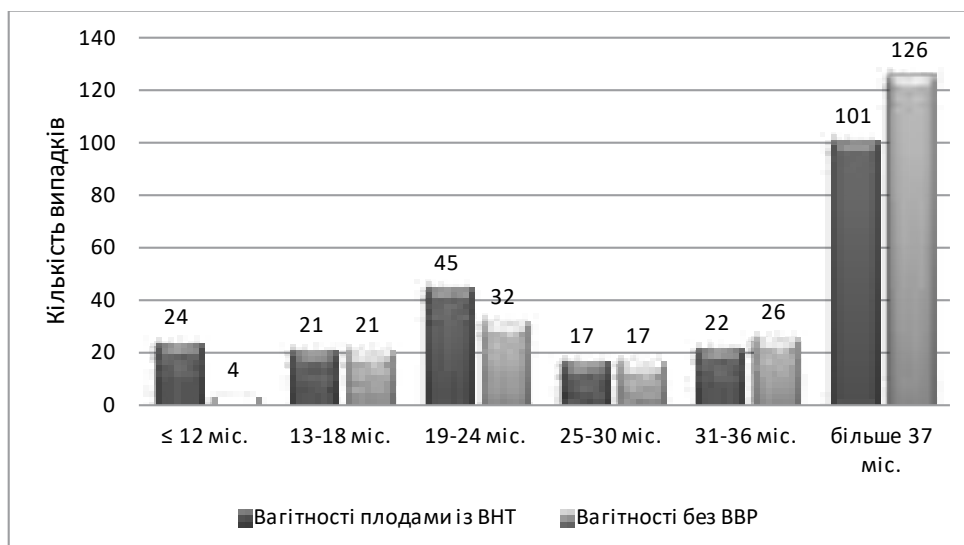


Рис. 2. Інтервал у місяцях між даною вагітністю та попередніми пологами – порівняння груп контролю та дослідження.

Примітка. Перші пологи були у 217 жінок групи дослідження і 221 жінки контрольної групи; невідомий інтервал був у 17 жінок групи дослідження і 3 жінки контрольної групи.

Таблиця 2. Розподіл групи дослідження і контрольної групи залежно від регіону проживання (Полісся/не-Полісся) та порядкового номеру вагітності

Регіон	Група	Порядковий номер вагітності	
		< 4	4+
Полісся	Група дослідження	181	78
	Контрольна група	189	44
Не-Полісся	Група дослідження	167	31
	Контрольна група	199	18

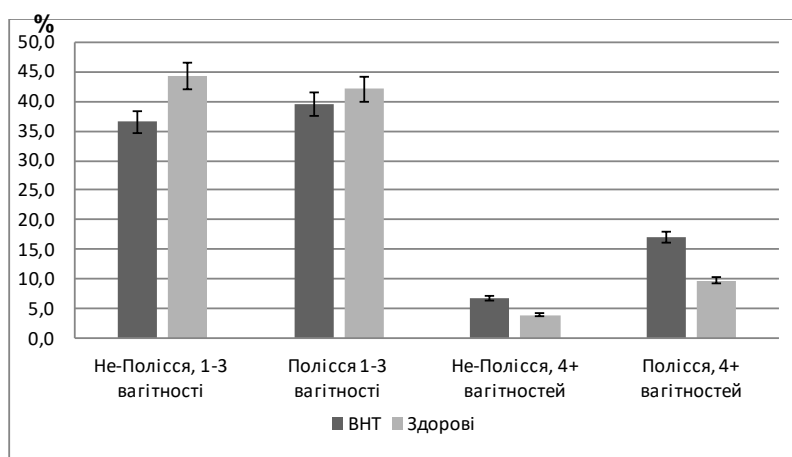


Рис. 3. Розподіл групи дослідження і контрольної групи залежно від регіону проживання (Полісся/не-Полісся) та порядкового номеру вагітності (у відсотках).

Таблиця 3. Розподіл групи дослідження і контрольної групи за кількістю пологів перед досліджуваною вагітністю залежно від регіону проживання (Полісся/не-Полісся)

Регіон	Група	Порядковий номер пологів	
		< 4	4+
Полісся	ВНТ	207	49
	Контрольна	209	24
Не-Полісся	ВНТ	186	13
	Контрольна	211	6

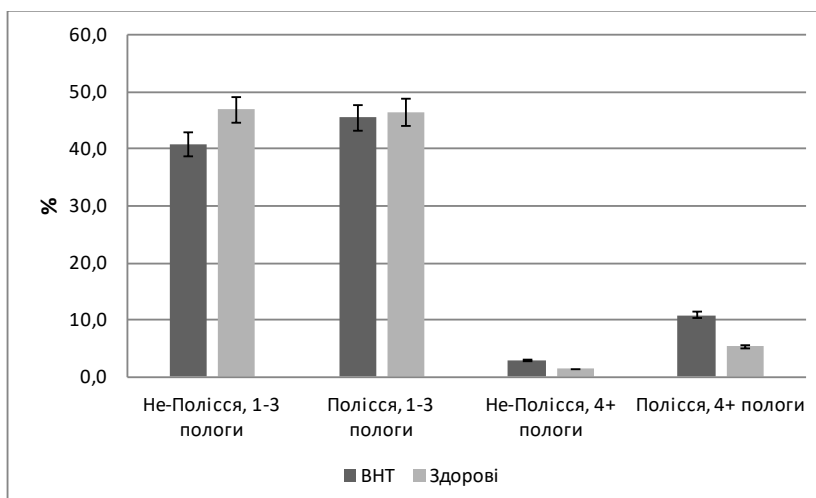


Рис. 4. Розподіл у відсотках групи дослідження і контрольної групи за кількістю пологів перед досліджуваною вагітністю залежно від регіону проживання (Полісся/не-Полісся).

ВИСНОВКИ. За результатами нашого дослідження не встановлено залежності ризику ВНТ у дітей від віку матері. Ризик мати вагітність плодом із ВНТ був вищим у тих жінок, які перед даною вагітністю мали спонтанний аборт. Підвищений ризик виникнення ВНТ у плода мають жінки з порядковим номером вагітності та пологів 4 і більше.

Враховуючи вищевказане, жінкам всіх вікових категорій із обтяженим гінекологічним анамнезом (спонтанний аборт) та з порядковим номером вагітності і пологів 4 і більше необхідно, окрім надання звичайної гінекологічної допомоги, проводити додаткове консультування з питань

преконцепційної підготовки та раціонального планування сім'ї. Слід особливо наголошувати на необхідності вживання фолієвої кислоти в периконцепційному періоді як ефективного та перевіреного способу профілактики ВВР, зокрема ВНТ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ включають продовження моніторингу вад невральної трубки в популяції з подальшим аналізом даних щодо факторів ризику ВНТ. Це відкриє можливості до модифікації цих факторів, запобігання ВНТ та покращення здоров'я дітей і матерів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Blastopathies and microcephaly in a Chernobyl impacted region of Ukraine / W. Wertelecki, L. Yevtushok, N. Zymak-Zakutnia [et al.] // *Congenit. Anom.* (Kyoto). – 2014. – Vol. 54 (3). – P. 125–149.
2. Wertelecki W. Malformations in a Chernobyl-impacted region / W. Wertelecki // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125 (4). – P. 836–843.
3. Maternal overweight and obesity and the risk of neural tube defects: a case-control study in China / L. J. Gao, Z. P. Wang, Q. B. Lu [et al.] // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2013. – Vol. 97(3). – P. 161–165. doi: 10.1002/bdra.23123. Epub 2013 Mar 11.
4. Risk factors of neural tube defects in northern Iran / M. J. Golalipour, M. Qorbani, A. Mirfazeli, E. Mobasheri // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* – 2014. – Vol. 16 (6). – P.7940. doi: 10.5812/ircmj.7940. Epub 2014 Jun 5.
5. Standards for maternal and neonatal care. – World Health Organization. – 2007. – http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/neural_tube_defects.pdf?ua=1.
6. Teckie G. Neural tube defects in Gauteng, South Africa: recurrence risks and associated factors / G. Teckie, A. Krause, J. G. Kromberg // *S. Afr. Med. J.* – 2013. – Vol. 103 (12 Suppl 1). – P. 973–977. doi: 10.7196/samj.7119.
7. Elwood J. M. Contrasting effects of maternal fertility and birth rank on the occurrence of neural tube defects / J. M. Elwood, M. L. McBride // *Epidemiol Community Health*. – 1979. – Vol. 33 (1). – P. 78–83.
8. Elwood J. M. Reproductive history in the mothers of anencephalics / J. M. Elwood, S. Raman, G. Mousseau // *J Chronic Dis*. – 1978. – Vol. 31 (6–7). – P. 473–481.
9. Leck I. Causation of neural tube defects: clues from epidemiology / I. Leck // *Br. Med. Bull.* – 1974. – Vol. 30 (2). – P. 158–163.
10. Granroth G. Defects of the central nervous system in Finland. II. Birth order, outcome of previous pregnancies and family history / G. Granroth, J. Haapakoski, M. Hakama // *Teratology*. – 1978. – Vol. 17 (3). – P. 213–222.
11. Petrova J. G. The incidence of neural tube defects in Norway and the Arkhangelskaja Oblast in Russia and the association with maternal age / J. G. Petrova, A. Vaktskjold // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88 (6). – P. 667–672. doi: 10.1080/00016340902898008.
12. Fedrick J. Anencephalus: variation with maternal age, parity, social class and region in England, Scotland and Wales / J. Fedrick // *Ann. Hum. Genet.* – 1970. – Vol. 34 (1). – P. 31–38.
13. Prevalence of neural tube defects in Cape Town, South Africa / S. S. Buccimazza, C. D. Molteno, T. T. Dunne, D. L. Viljoen // *Teratology*. – 1994. – Vol. 50 (3). – P. 194–199.
14. 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. – Vol. 133 (1). – P. 62–70. Epub 2005 Mar 10.
15. Evans D. R. Neural-tube defects: importance of a history of abortion in aetiology / D. R. Evans // *Br. Med. J.* – 1979. – Vol. 1 (6169). – P. 975–976.
16. Spina bifida and anencephaly: miscarriage as possible cause / C. Clarke, D. Hobson, O. M. McKendrick [et al.] // *Br. Med. J.* – 1975. – Vol. 4 (5999). – P. 743–746.
17. Cuckle H. S. Recurrence risk of neural tube defects following a miscarriage / H. S. Cuckle // *Prenat Diagn.* – 1983. – Vol. 3 (4). – P. 287–289.
18. Kurinczuk J. J. A case-control study to investigate the role of recent spontaneous abortion in the aetiology of neural tube defects / J. J. Kurinczuk, M. Clarke // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 1993. – Vol. 7 (2). – P. 167–176.
19. Possible association of first and high birth order of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary - a population-based case-matched control study / G. Csermely, É. Susánszky, A. E. Czeizel, B. Veszprémi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 179. – P. 181–186. doi: 10.1016/j.ajogrb. 2014.05.035. Epub 2014 Jun 4.
20. Sever L. E. An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles County II. Etiologic factors in an area with low prevalence at birth / L. E. Sever // *Teratology*. – 1982. – Vol. 25 (3). – P. 323–334.

Отримано 08.08.16