



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48052 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61B 5/145МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ДЕФЕКТІВ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ ПЛОДУ

1

(21) u200907169

(22) 09.07.2009

(24) 10.03.2010

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) ЗАПОРОЖАН ВАЛЕРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ,  
МАРІЧЕРЕДА ВАЛЕРІЯ ГЕННАДІЇВНА, КУЛІШ  
ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ(57) Спосіб диференційної діагностики вроджених  
дефектів нервової трубки плоду, що включає ви-  
значення поліморфізму гена метилентетрагідро-  
фолатредуктази (MTHFR) у вагітних жінок, який  
**відрізняється** тим, що досліджують рівень фоліє-  
вої кислоти у сироватці та в еритроцитах крові,  
проводять генетичний аналіз генів фолатного цик-

2

лу - генів метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метилентетрагідрофолатдегідрогенази (MTHFD1), метіонін-синтаза-редуктази (MTRR), цистатіон-β-синтетази (CBS), і при виявленні дефіциту фолатів крові - рівні фолієвої кислоти у сироватці до 5,9 нг/л та в еритроцитах до 9,9 нг/мл, а також при наявності поліморфізму генів фолатного циклу констатують фолатзалежний механізм розвитку вродженого дефекту нервової трубки плоду, генетичну схильність до розвитку даної патології плоду, а у разі нормального рівня фолатів крові та інтактності генів фолатного циклу діагностують незалежність порушень розвитку центральної нервової системи плоду від метаболізму фолатів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до акушерства та гінекології, і може бути застосований для диференційної пренатальної діагностики вроджених дефектів нервової трубки плоду (ВДНТ).

У теперішній час, незважаючи на значні досягнення у розвитку медичної науки і практики, відмічається високий рівень народження дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР) центральної нервової системи. За даними літератури, поширеність вроджених дефектів нервової трубки плоду коливається від 0,2 до 2,0 на 1000 народжених живими, при цьому приблизно 3 % викиднів пов'язано із ВДНТ. Значимість проблеми стає ще більш очевидною, якщо прийняти до уваги дані ВООЗ, згідно яких серед головних причин високої перинатальної смертності та інвалідності з дитинства ні ціляють три: незрілість, вроджені вади і асфіксія. У рамках національної програми щодо збереження генофонду України та стабілізації демографічних показників, актуальність попередження народження дітей із вадами розвитку центральної нервової системи, а також раннього виявлення цієї патології здобуває велику значимість. Досліджено, що 20 % дитячої захворюваності та інвалідності, а також 15 – 20 % дитячої смертності обумовлені вадами розвитку; 10 % з них викликані дією шкідливих факторів навколишнього середовища, 10 % - хромо-

сомними змінами, а 80 % звичайно мають змішаний характер. ВВР центральної нервової системи складають біля 25 % всіх вроджених вад у дітей. Більшість ВВР обумовлені мультифакторіальною етіологією, тобто виникають внаслідок взаємодії генетичних та середових факторів.

Удосконалення пренатальної діагностики вродженої патології плоду, у тому числі дефектів нервової трубки плоду, є однією з найактуальніших задач сучасної охорони здоров'я і являє собою дієвий захід у профілактиці вродженої патології дітей.

Відоме для виявлення вроджених вад розвитку плоду, у тому числі дефектів його нервової трубки, застосування ультразвукового дослідження плоду, що широко використовується у сучасній пренатальній діагностиці [1]. При ультразвуковому дослідженні проводять вимірювання біпаріетального розміру (БПР) голівки плоду та поперечного діаметру мозочка (ПДМ) у терміні з 12 до 35 тижня вагітності, обчислюють прогностичний коефіцієнт як відношення БПР/ПДМ. При значенні коефіцієнтів у 12-14 тижнів, рівному 2(+/-0,1), діагностують правильне формування мозку плоду. Збільшення чи зменшення коефіцієнту свідчить про аномальний розвиток головного мозку плоду з можливим подальшим розвитком захворювань центральної нервової системи плоду. Велике значення ультра-

(13) U

(11) 48052

(19) UA

звуковий метод також має у діагностиці інших вад центральної нервової системи, таких як *spina bifida*, менінгомієлоцеле та ін.

Однак вказаний спосіб має ряд недоліків, основним з яких є те, що не завжди ВДНТ доступний для візуалізації і, крім того, діагностується вже сформований дефект. До того ж, ультразвуковий метод не виявляє етіопатогенетичний механізм розвитку ВДНТ.

Найбільш близьким до запропонованого технічного рішення є розробка, в якій проведений аналіз поліморфізму гену метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у жінок з обтяженим за ВДНТ плоду анамнезом [2]. Генетичними дослідженнями доведено, що розвиток ВДНТ плоду асоціюється з C677T і A1298C поліморфізмом гену MTHFR, який призводить до порушення доставки і метаболізму фолієвої кислоти, що надходить до організму з їжею. У свою чергу, дефіцит фолієвої кислоти сприяє порушенню мітотичної активності клітин у критичних стадіях ембріогенезу і, відповідно, розвитку різних ВБП плоду, у тому числі ВДНТ.

Проте, окрім MTHFR, у фолатному циклі приймають участь й інші ферменти, такі як метилентетрагідрофолатдегідрогеназа (MTHFD1), метіонін-синтаза-редуктаза (MTRR), цистатіон-β-синтетаза (CBS), поліморфізм генів яких теж може призводити до розвитку ВДНТ.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу діагностики ВДНТ плоду шляхом визначення рівня фолієвої кислоти у сироватці і в еритроцитах крові та проведення генетичного аналізу поліморфізму найбільш значущих генів фолатного циклу, що дозволить підвищити достовірність діагностики даної патології та виключити помилки при призначенні профілактичних заходів.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, у вагітних досліджують рівень фолієвої кислоти у сироватці та в еритроцитах крові, проводять аналіз поліморфізму генів фолатного циклу, у тому числі генів метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метилентетрагідрофолатдегідрогенази (MTHFD1), метіонін-синтаза-редуктази (MTRR), цистатіон-β-синтетази (CBS), і при виявленні дефіциту фолатів крові - рівні фолієвої кислоти у сироватці до 5,9 нг/л та в еритроцитах до 9,9 нг/мл, - а також при наявності поліморфізму генів фолатного циклу констатують фолат-залежний механізм розвитку вродженого дефекту нервової трубки плоду, генетичну схильність до розвитку даної патології плоду, а у разі нормального рівня фолатів крові та інтактності генів фолатного циклу діагностують незалежність

порушень розвитку центральної нервової системи плоду від метаболізму фолатів.

Спосіб здійснюється наступним чином. На першому етапі у вагітних з наявністю в анамнезі вроджених дефектів нервової трубки плоду та жінок, що вперше протягом вагітності за скринінг-тестом, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 642/84 від 31.12.2003 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні», опинилися в групі ризику виникнення даної патології плоду, визначають рівень фолієвої кислоти у сироватці крові та еритроцитах. При рівні фолієвої кислоти у сироватці крові до 5,9 нг/л та в еритроцитах до 9,9 нг/мл встановлюють дефіцит вмісту фолатів в організмі. На другому етапі у жінок проводять генетичний аналіз з метою дослідження генів фолатного циклу, у тому числі генів метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метилентетрагідрофолатдегідрогенази (MTHFD1), метіонін-синтаза-редуктази (MTRR), цистатіон-β-синтетази (CBS) та ін. Виявлений поліморфізм даних генів у поєднанні з дефіцитом фолатів крові вказує на фолат-залежний механізм розвитку ВДНТ плоду. У разі нормального рівня фолієвої кислоти у сироватці крові та в еритроцитах, а також інтактності генів в фолатного циклу діагностують незалежність механізму виникнення ВБП центральної нервової системи від порушення метаболізму фолатів, тобто встановлюють фолат-незалежний розвиток ВДНТ плоду.

В порівнянні з прототипом, заявлений спосіб діагностики ВДНТ плоду дозволяє підвищити точність діагностики на основі виявлення рівня фолатів в сироватці та еритроцитах крові і визначення поліморфізму найбільш значущих генів фолатного циклу, що, в свою чергу, дозволяє встановити етіопатогенетичний механізм розвитку вади та уникнути помилок у призначенні профілактики даної патології плоду.

Література:

1. Пат. 2164082 СІ Российская Федерация, МПК 7: А61В8/00. Способ диагностики состояния центральной нервной системы плода / Бейнарович О. В., Фастыковская Е. Д.; заявитель и патентообладатель Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей. - № 2000105686/14; заявл. 2000. 03. 07; опубл. 2001. 03. 20.
2. Махмутова Ж. С. Генетический полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы и дефекты нервной трубки плода в казахской популяции// Здоровье и болезнь. - Алматы, 2006. - №3. - С. 80-86.