

- tion profile and Association with Intragenic polymorphic markers. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 60. – P. 95–102.
12. Eisensmith R.C., Woo S.L.C. Molecular basis of phenylketonuria and related hyperphenylalaninemias: Mutations and polymorphisms in the human phenylalanine hydroxylase gene. // *Hum. Mut.* – 1992. – Vol. 1. – P. 13–21.
  13. Eisensmith R.C., Okano Y., Dasovich M. et al. Multiple origins for phenylketonuria in Europe // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 51 – P. 1355–1365.
  14. Степанова А.А., Тверская С.М., Зинченко Р.А. и др. Молекулярно-генетическое исследование гена фенилаланингидроксилазы в группе российских больных фенилкетонурией // *Медицинская генетика.* – 2006. – Т. 44. – С. 32–44.
  15. Guldberg P, Mallmann R, Henriksen KF, et al. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency in a Population in Germany: Mutational Profile and nine Novel Mutations // *Hum. Mut.* – 1996. – Vol. 8. – P. 276–279.
  16. Guldberg P., Henriksen K.F., Guttler F. Guttler F. Molecular analysis of phenylketonuria in Denmark: 99 % of the mutations detected by denaturing gradient gel electrophoresis // *Genomics.* – 1993. – Vol. 17 – P. 141–46.
  17. Zschocke J., Hoffman G.F. Phenylketonuria mutations in Germany // *Hum. Genet.* – 1999 – Vol. 104 – P. 390–398.
  18. Андреев Е.М., Алексеев А.И., Зубаревич Н.В. Россия регионов: в каком социальном пространстве мы живем? // *Независимый институт социальной политики.* М.: Поматур. – 2005 – 17–27.

**BATURINA O.A., TUPIKIN A.E., BONDAR A.A., MOROZOV I.V.**

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Science Russia, 630090, Novosibirsk, Lavrentiev Av., 8, e-mail: Olga.Baturina@niboch.nsc.ru*

**A COMPARATIVE ANALYSIS OF GENE MUTATIONS PHENYLALANINE HYDROXYLASE (PAH) IN NOVOSIBIRSK AND KEMEROVO REGIONS**

**Aims.** The study summarizes the diversity of PKU-associated mutations of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in PKU patients from Kemerovo and Novosibirsk region. **Methods.** To reveal the PAH gene mutations, the researchers applied amplification of DNA fragments covering gene exons with subsequent sequencing of the amplification products. **Results.** The study has revealed both well-known mutations (R158Q, R252W, R261Q, P281L, IVS10–11G>A, R408W, IVS12+1G>A) and some rare (IVS2+5G>A, R155H, Y168H, W187R, E221\_D222>Efs, A342T, Y386C, and IVS11+1G>C). **Conclusions.** We show here that mixed ethnic populations demonstrate a wider PKU allele diversity in comparison with Central Russia. **Key words:** phenylketonuria; PAH, mutation.

**ГЕНИК–БЕРЕЗОВСЬКА С.О.**

*ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»*

*Україна, 79000, Львів, МСП-169, вул. Лусенка, 31а, e-mail: berezovska.s@gmail.com*

**ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ СЕРЕД НОВОНАРОДЖЕНИХ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2002–2012 РОКІВ**

У більшості розвинутих країн в структурі дитячої захворюваності та смертності на перше місце виходять природжені вади розвитку (ПВР) та спадкова патологія. Це велика група захворювань, яка відрізняється за клінічними ознаками, структурою та генетичним прогнозом. Патологічні стани, в яких однією із складових є генетична компонента, можуть мати різний ступінь важкості та виникати в будь-якому віці. Але ті з них, які присутні у дітей з неонатального періоду, особливо згубні для здоров'я, оскільки можуть призвести до ранньої смерті або інвалідності. Крім того, лікування хворих з природженою патологією тривале і складне, необхідна медико–педагогічна корекція дефектів та соціальна

допомога дітям–інвалідам, що вимагає значних економічних затрат. По прогностичних оцінках до 2015 року частка здорових новонароджених зменшиться до 15–20 %, а частка новонароджених із вродженими та спадковими захворюваннями – збільшиться до 20–25 % [1]. Разом з тим, в статистичних даних, які наводяться американськими дослідниками, в структурі головних причин смерті вроджені вади займають перше місце, хоча і вказується, що майже половина померлих дітей з ВВР були недоношеними [2, 3]. Майже кожна третя мертвонароджена дитина також має цю патологію. Аналіз структури захворювань, які призводять до дитячої інвалідності, зумовленої вродженими вадами розвитку

показує кореляційний зв'язок із віком дітей – група дітей-інвалідів по ПВР із віком дитини зменшується [4]. Одна із головних проблем дородової діагностики вроджених і спадкових захворювань полягає в тому, що в більшості випадків вони виникають по причині нових мутацій в молодих, не обтяжених анамнезом сім'ях, і обстеження тільки пацієнток, віднесених до групи ризику по віку і/або анамнезу не дозволяє

### Матеріали і методи

Об'єкт дослідження – випадки природжених вад розвитку у новонароджених пологових установ Львівської області.

Методи та об'єм дослідження – збір та аналіз клініко-епідеміологічних і медико-статистичних даних з джерел первинної документації про дітей, які народились в 2002–2012 роках із ПВР методом «випадок-контроль» шляхом заповнення реєстраційних карт в пологових установах Львівської області. На кожен випадок ПВР заповнено «Карту реєстрації дитини з вродженою аномалією» та, в якості контролю 1–2 «Карту реєстрації здорової доношеної дитини» на здорову доношену дитину цієї ж статі, народжену в найкоротший проміжок часу від дитини з вадю розвитку (згідно методичних рекомендацій «Організація генетичного моніторингу» узгодженою начальником лікувально-організаційного Управління АМН України В.П. Неділько від 17.05. 2002 р. та начальником Управління організації медичної допомоги дітям і матерям МОЗ України Р.О. Моїсеєнко від 21.10.2001 р.) Заповнено 740 карт на дітей із ПВР та 733 карти на здорових дітей. Створено базу ПВР у форматі Excel. За рекомендаціями європейського реєстру брались до уваги наступ-

### Результати та обговорення

Шляхом проспективного та ретроспективного аналізу медичної документації пологових установ Львівської області проведено аналіз факторів ризику виникнення ПВР серед новонароджених методом «випадок-контроль» за 2002–2011 роки та 9 місяців 2012 року. За даний період заповнено 740 карт на дітей із природженими вадами розвитку та 733 карти на здорових дітей.

З ПВР народжені діти від першої вагітності – 49,1 %, другої – 24,6, третьої вагітності – 13,9 %, четвертої – 6,2 %, п'ятої вагітності – 3,4 %, шостої – 1,2 %, сьомої вагітності – 1,1 %; восьмої вагітності та десятої вагітності – 0,4%; в контрольній групі: від першої вагітності народжено 46,8% дітей, від другої – 29,4%, від третьої вагітності – 12,7 %, від четвертої – 10,2 %,

ефективно виявити дану патологію. Тому, в основі дородової діагностики вроджених і спадкових захворювань повинні бути не селективні, а скринінгові (масові) дослідження [5].

Мета роботи – порівняння репродуктивного, генетичного анамнезу, особливостей перебігу даної вагітності у жінок, які народили дітей з ПВР та контрольної групи, оцінка ризику виникнення ПВР серед новонароджених.

ні вади: аненцефалія, spina bifida, енцефалоцеле, гідроцефалія, аотія, мікротія, щілина піднебіння (без щілини губи), щілина губи (із або без щілини піднебіння), атрезія стравоходу, атрезія прямої кишки, агенезія нирок, редуційні вади кінцівок, полідактилія, омфалоцеле, гастрошизис, дефекти черевної стінки, діафрагмальна кіла, транспозиція магістральних судин, гіпоплазія лівих відділів серця, синдром Дауна, МПВР, мікроцефалія, ариненцефалія / голопрозенцефалія, анофтальмія, мікрофтальмія, атрезія хоан, атрезія або стеноз тонкого кишківника, гіпоспадія, невизначена стать, епіспадія, екстрофія сечового міхура, кистозна хвороба нирок, трисомія 13, трисомія 18.

Отримані дані стандартизовані згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ – 10) та оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм «Statistica 5» та Microsoft Excel – 2000: визначали середнє арифметичне значення (M), відхилення від середнього арифметичного значення (m), співвідношення шансів (odds ratio – OR), довірчий інтервал співвідношення шансів (Exp), P – величина статистичної значимості.

від п'ятої – 0,8 %, від шостої, сьомої, дев'ятої та одинадцятої вагітностей – 0,1 % дітей. Серед досліджуваної групи перші пологи були у 56,9 % матерів, другі – у 31,7 % матерів, треті – у 9,3 %, четверті – у 1,3 %, п'яті та шості – у 0,4 %, сьомі – у 0,3 % матерів; в контрольній групі: перші пологи були у 51,5% матерів, другі – у 37,8%, треті – у 9,2%, четверті – у 1,2%, шості, восьмі та одинадцяті – у 0,3% матерів.

Вагітність була бажаною – у 94,5% матерів досліджуваної групи, і в 96,8% матерів контрольної групи; небажаною: 4,2% – в групі ПВР та 1,4% – в контрольній групі. Інтервал між останніми вагітностями склав  $3,7 \pm 3,1$  років в досліджуваній групі та  $4,2 \pm 2,9$  років у контрольній групі ( $P > 0,05$ ). В групі ПВР перша вагіт-

ність закінчилася артифіціальним абортom у 7,1 % випадків, в контрольній групі – в 5,3 % випадків. Загалом в досліджуваній групі артифіціальних абортів було у 11,7 % випадків, в контрольній – 9,9 % ( $P>0,05$ ).

Самовільним викиднем закінчилося 63 вагітності в досліджуваній групі, з них 58 – викидні першого триместру, що становить 7,8 % випадків, в контрольній групі самовільний викидень був у 47-ох випадках, з них в першому триместрі – у 42-ох випадках – 5,7 % ( $P>0,05$ ). Серед матерів групи ПВР померлі діти були у 16-ти випадках, що складає 2,1 %, в контрольній групі – у 8-ми випадках, що становить 1 %. Мертвонародження спостерігалися у 21-му випадку (2,8 %) досліджуваної групи та в 2-ох випадках (0,27 %) контрольної групи ( $P<0,05$ ). Середнє значення віку початку менструації у матерів групи ПВР складає  $13,4 \pm 1,1$  років і не має статистично значимої різниці ( $P>0,05$ ) з контрольною групою, де цей показник становить  $13,3 \pm 1,2$ . Менструальний цикл матерів обох груп становив 25–35 днів, менструації тривали 3–8 днів. Регулярне вживання гормональних контрацептивів спостерігалось в 1,3 % випадків групи ПВР та в 1,1 % випадків контрольної групи ( $P>0,05$ ).

Порівняння питомої ваги анемії протягом вагітності в досліджуваній та контрольній групах представлено в таблиці 1.

Під час вагітності анемія була у 44,7 % випадків досліджуваної групи та 42,8 % – контрольної групи ( $P>0,05$ ). Ризик народження дитини (odds ratio – OR) з ПВР при анемії у матері складає 1,0 при довірчому інтервалі (0,31; 2,52).

Порівняння питомої ваги гестозу першої половини вагітності в досліджуваній та контрольній групах представлено в таблиці 2.

Гестоз першої половини вагітності у матерів був у 32,4 % випадків досліджуваної групи та 31,7 % – контрольної групи ( $P>0,05$ ). Ризик народження дитини (OR) із ПВР при гестозі першої половини вагітності становить 1,0 при довірчому інтервалі (0,43; 2,51).

Порівняння питомої ваги гестозу другої половини вагітності в досліджуваній та контрольній групах представлено в таблиці 3.

Гестоз другої половини вагітності у матерів був у 34,3 % випадках досліджуваної групи та 32,6 % – контрольної групи ( $P>0,05$ ). Ризик народження дитини (OR) із ПВР при гестозі другої половини вагітності становить 1,0 при довірчому інтервалі (0,53; 2,61).

Імунний конфлікт між матір'ю та дитиною був у 13-ти випадках досліджуваної групи та у

9-ох – контрольної групи. Рентгенорадіологічне обстеження протягом вагітності проводилося у 7-ми випадках групи ПВР та в одному випадку контрольної групи.

Перший термін проведення УЗД в досліджуваній групі становив –  $17,4 \pm 7,1$ , в контрольній –  $18,3 \pm 8,2$  тижнів. Вдруге, ультразвукове дослідження в групі ПВР було проведено в середньому – в  $24,4 \pm 6,3$  тижнів, в контрольній групі – в  $25,7 \pm 6,2$  тижнів. Отже, при проведенні ультразвукового обстеження матерів досліджуваної групи, не виявлено статистично значимої різниці ( $P>0,05$ ) з контрольною групою.

Двічі до 28 – ми тижнів вагітності УЗД дослідження було проведено у 47,9% випадків групи ПВР та у 50,2 % – контрольної групи ( $P>0,05$ ). Вроджені аномалії при проведенні УЗД виявлено у 57 випадках, що становить 7,7 %.

Діагностовано 14 випадків spina bifida, 12 – синдрому МПВР; по 1-му випадку менінгоенцефалоцеле, омфалоцеле, атрезії тонкого кишківника, голопрозенцефалії, вродженого гідронефрозу та синдрому Дауна; по 2 випадки гідроцефалії, аненцефалії, кистозної хвороби нирок та агенезії нирок; по 3 випадки атрезії стравоходу, гіпоплазії лівих відділів серця та діафрагмальної киля, у 4-ох випадках спостерігався гастрошизис, в 1-му випадку – ВВР серця та у 3-ох випадках – щілина губи та піднебіння.

Наявність фізичної травми підтверджено у 19-ти випадках досліджуваної групи, а психічний стрес пережили 27 жінок. В контрольній групі фізична травма підтверджена у 6-ти жінок та заперечено психічний стрес.

Ускладненими були пологи у 40,3 % випадків групи ПВР та 41,5 % – контрольної групи ( $P>0,05$ ). Патологічні пологи (кесарів розтин) спостерігалися у 58-ми випадках досліджуваної групи матерів, що становить 7,8 %, в контрольній групі – у 47-ми випадках (6,4 %). Отже, порівнюючи кількість випадків патологічних пологів групи ПВР не виявлено статистично значимої різниці ( $P>0,05$ ) з контрольною групою.

При порівнянні генетичного анамнезу матерів досліджуваної групи вроджені аномалії виявлено у 12-ти випадках: 3 – природжений вивих стегна, двобічний, 1 – природжений коксартроз кульшових суглобів, косозміщений таз, 1 – полідактилія, 4 – розщелини губи та піднебіння, 1 – вроджена вада серця, 1 – вроджена косокість та 1 – стигми дизембріогенезу. У контрольній групі спостерігалось 7 випадків природжених вад розвитку: 5 – природжений вивих стегна, двобічний, 1 – додаткова нирка, 1 – щілина губи.

Серед близьких родичів групи ПВР вроджені аномалії виявлено у 12-ти випадках: 2 – вроджена вада розвитку системи кровообігу, неуточнена (у брата матері досліджуваної групи) та дефект міжпередсердної перегородки (у старшої дитини), 1 випадок – spina bifida, 1 випадок – гіпоспадія, 2 – полідактилії (у діда по батьковій лінії та у двоюрідного брата), 5 – розщелини губи та піднебіння, 1 – редукційні вади кінцівок. В контрольній групі природжених аномалій та генетичних порушень у близьких родичів не спостерігалось. У групі дітей з ПВР зареєстрований кровноспоріднений у четвертому поколінні шлюб. В контрольній групі кровноспоріднених шлюбів не було. На обліку в жіночій консультації за місцем проживання перебували всі жінки, за виключенням 20-ти випадків у досліджуваній групі та 11-ти – у контрольній.

Таким чином, зареєстровано більшу кількість випадків мертвонароджень (2,8 %) у жінок

групи ПВР, ніж у жінок контрольної групи (0,27 % випадків). Отже, враховуючи вказані особливості репродуктивного анамнезу та перебігу вагітності і пологів, спостерігається статистично значима різниця досліджуваної групи матерів ( $P < 0,05$ ) з контрольною.

Порівнюючи інші особливості гінекологічного анамнезу (порядковий номер вагітності та пологів, інтервал між останніми вагітностями, кількість артифіціальних абортів, самовільних викиднів першого триместру вагітності, кількість померлих дітей, вік початку менструацій, тривалість менструального циклу, регулярне вживання гормональних контрацептивів), перебігу даної вагітності (анемії, гестозу першої та другої половини вагітності, наявність імунного конфлікту, проведення рентгенорадіологічного обстеження, УЗД), ускладнених та патологічних пологів та генетичного анамнезу, не виявлено статистично значимої різниці між групою ПВР та контрольною групою ( $P > 0,05$ ).

Таблиця 1. Порівняння питомої ваги анемії протягом вагітності матерів дітей з ПВР та контрольної групи

Анемія	Випадки ПВР		Контрольна група		Співвідношення шансів (OR)	P
	Кількість (n)	Питома вага, %	Кількість (n)	Питома вага, %		
Присутні	331	44,7	314	42,8	1,0	> 0,05
Відсутні	335	45,3	338	46,1		
Невідомо	74	10,0	81	11,1		

Таблиця 2. Порівняння питомої ваги гестозу першої половини вагітності матерів дітей з ПВР та контрольної групи

Гестоз першої половини вагітності	Випадки ПВР		Контрольна група		Співвідношення шансів (OR)	P
	Кількість (n)	Питома вага, %	Кількість (n)	Питома вага, %		
Присутні	240	32,4	232	31,7	1,0	>0,05
Відсутні	418	56,5	441	60,1		
Невідомо	82	11,1	60	8,2		

Таблиця 3. Порівняння питомої ваги гестозу другої половини вагітності матерів дітей з ПВР та контрольної групи

Гестоз другої половини вагітності	Випадки ПВР		Контрольна група		Співвідношення шансів (OR)	P
	Кількість (n)	Питома вага, %	Кількість (n)	Питома вага, %		
Присутні	254	34,3	239	32,6	1,0	>0,05
Відсутні	396	53,5	397	54,2		
Невідомо	90	12,2	97	13,2		

## Висновки

1. На основі порівняння спектру показників репродуктивного анамнезу виявлено, що з ПВР народжені діти найчастіше від першої вагітності – 49,1 % та перших пологів – 56,9 %, та відповідно в групі контролю – 46,8 % і 51,5 % протягом періоду 2002–2012 років.

2. Не виявлено статистично значимої різниці щодо відсотку артіфіціальних абортів (11,7 %), самовільних викиднів (7,8 %), померлих дітей (2,1 %) у матерів досліджуваної групи ( $P>0,05$ ) в порівнянні з контрольною (9,9 %, 5,7 % та 1 % відповідно).

3. Виявлено статистично значиму різницю ( $P<0,05$ ) щодо відсотку мертвонароджень (2,8 %) у матерів, які народили дитину з природженою вадою розвитку порівняно із жінками контрольної групи (0,27 %) відповідно.

4. У результаті порівняння особливостей перебігу вагітності не встановлено статистично значимої різниці щодо анемії, гестозу першої та

другої половини вагітності, імунного конфлікту між матір'ю і плодом, рентгенорадіологічного обстеження, ультразвукового дослідження, фізичної та психічної травми, ускладнених та патологічних пологів у жінок групи ПВР в порівнянні з контрольною ( $P>0,05$ ). Ризик народження дитини з ПВР при анемії у матері складає 1,0 при довірчому інтервалі (0,31; 2,52). Ризик народження дитини із ПВР при гестозі першої половини вагітності становить 1,0 при довірчому інтервалі (0,43; 2,51). Ризик народження дитини із ПВР при гестозі другої половини вагітності становить 1,0 при довірчому інтервалі (0,53; 2,61).

5. Не виявлено статистично значимої різниці щодо генетичного анамнезу матері та близьких родичів, перебування на обліку в жіночій консультації матерів, які народили дитину з вродженою аномалією у порівнянні з контрольною групою ( $P>0,05$ ).

## Література

1. Киреев С.С., Ларченко В.И. Интенсивная терапия и периоперационный период у новорожденных детей с врожденными пороками развития // Глава I Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012.– Т. II, №2 (4).– С. 91–103.
2. Callaghan W.M., MacDorman M.F., Rasmussen S.A. The Contribution of Preterm Birth to Infant Mortality Rates in the United States // Pediatrics.– 2006.– V. 118 – P. 1566–1573.
3. Журило И.П., Фоменко С.А., Иващенко Т.И. и др. Анализ структуры отдельных врожденных пороков развития у новорожденных в Донецкой области // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012.– Т. II, №1 (3). – С. 31–36.
4. Балева Л.С., Кобринский Б.А., Лаврентьева Е.Б. и др. Проблемы реабилитации детей-инвалидов в Российской Федерации (по данным федерального регистра) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №32. – С.5–12.
5. Чуканов А.Н., Тихоненко И.В., Лобачевская О.С. Комплексный подход к совершенствованию пренатальной диагностики врожденных пороков развития человека // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011.– Т. I, №1. – С. 21–25.

## HENYK-BEREZOVSKA S.O.

State Institution «Institute of Hereditary Pathology» Academy of Medical Sciences of Ukraine  
Ukraine, Lviv, 79000, Lysenka str., 31 a., e-mail: berezovska.s@gmail.com

## ESTIMATION OF CONGENITAL MALFORMATIONS RISK ORIGIN AMONG NEWBORNS IN LVIV DISTRICT DURING 2002–2012

**Aims.** The analysis of prenatal risks factors among womens, which gave birth to newborns with congenital malformations and control groups in Lviv district during 2002–2012 was carried out. **Methods.** Analysis of clinical-epidemiological and medical-statistics datas in medical documentations from maternities hospitals of Lviv district using «case-control» method was carried out. **Results.** The statistically significant increase ( $P<0,05$ ) in stillborns (2,8 %) among mothers of examined group comparatively to control group (0,27 %) was revealed. **Conclusions.** Genetic monitoring of congenital malformations could estimate level of hereditary pathology among newborns and prevent risk factors of it's origin in population.

**Key words:** epidemiology, congenital malformations, genetic monitoring, newborns.