

Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей

Е.В. Сергеева[✉], Sergeeva.elenav@mail.ru, А. Ни, Т.А. Шуматова, О.Г. Быкова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. В Российской Федерации за год регистрируется более 1 000 новых выявленных случаев аномалий развития и хромосомных нарушений среди детей от рождения до 14 лет на 100 000 населения. Поэтому актуальность проблемы диагностики и профилактики врожденных пороков развития не вызывает сомнений.

Цель исследования. Оценить влияние антенатальных факторов риска на формирование врожденных пороков органов мочевой системы у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено методом «случай – контроль». В основную группу включили 126 матерей, родивших детей с пороками почек и мочевыводящих путей, а в контрольную – 40 женщин, имеющих здоровых детей. Оценка достоверности полученных результатов проводилась с помощью расчета отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом.

Результаты. Наиболее значимыми факторами в формировании пороков органов мочевой системы были: возраст матерей старше 35 лет (OR = 3,264, 95% CI: 1,079–9,875), отягощенный акушерский анамнез (OR = 2,380, 95% CI: 1,012–5,594), отягощенный гинекологический анамнез (OR = 2,825, 95% CI: 1,319–6,051), преэклампсия (OR = 2,910, 95% CI: 1,057–8,010), обострение оппортунистических инфекций во время беременности (OR = 2,833, 95% CI: 1,103–7,280), наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (OR = 3,413, 95% CI: 1,405–8,290), пассивное курение во время беременности (OR = 2,711, 95% CI: 1,110–6,618), отягощенный нефрологический анамнез у матери (OR = 3,462, 95% CI: 1,148–10,442), наличие нейрциркуляторной дистонии (OR = 4,703, 95% CI: 1,062–20,822). В работе выявлена роль полиморфизмов генов фолатного обмена в формировании пороков почек, а также обнаружена достоверная связь развития пороков почек и мочевыводящих путей с отсутствием прегравидарной подготовки, а также несвоевременным приемом препаратов фолиевой кислоты.

Выводы. Проведенное исследование позволило выявить наиболее значимые факторы антенатального периода, влияющие на развитие врожденных пороков органов мочевой системы. Полученные результаты необходимо учитывать на этапах планирования беременности в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: врожденные пороки органов мочевой системы, антенатальный период, факторы риска, полиморфизмы генов фолатного обмена

Для цитирования: Сергеева Е.В., Ни А., Шуматова Т.А., Быкова О.Г., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С. Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):281–287. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of the development of the urinary system in children

Elena V. Sergeeva[✉], Sergeeva.elenav@mail.ru, Antonina Nee, Tatyana A. Shumatova, Olga G. Bykova, Nelly G. Prikhodchenko, Ekaterina S. Zernova

Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. In the Russian Federation, the number of new cases of congenital malformations and chromosomal abnormalities reported among children from birth to 14 years of age each year is over 1,000 per 100,000 population. Therefore, the urgency of the problem of diagnosis and prevention of congenital malformations does not admit of doubt.

Purpose of the study. To study the influence of antenatal risk factors on the formation of the urinary system's congenital malformations in children.

Materials and methods. The study carried out by the “case – control” method. The main group included 126 mothers who gave birth to children with kidney and urinary tract defects, and the control group included 40 women with healthy children. The assessment of the results reliability the obtained carried out by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval.

Results. The most significant factors in the formation of malformations of the urinary system were: the age of mothers over 35 years old (OR 3.264, 95% CI: 1.079–9.875), a burdened obstetric history (OR 2.380, 95% CI: 1.012–5.594), a burdened gynecological anamnesis (OR 2.825, 95% CI: 1.319–6.051), preeclampsia (OR 2.910, 95% CI: 1.057–8.010), exacerbation of opportunistic

infections during pregnancy (OR 2.833, 95% CI: 1.103–7.280), the presence of chronic placental insufficiency (OR 3.413, 95% CI: 1.405–8.290), passive smoking during pregnancy (OR 2.711, 95% CI: 1.110–6.618), a burdened nephrological history in the mother (OR 3.462, 95% CI: 1.148–10.442), the presence of neurocirculatory dystonia (OR 4.703, 95% CI: 1.062–20.822). The work revealed the role of folate metabolism genes polymorphisms in the formation of kidney defects. In addition, a reliable relationship between the development of kidney and urinary tract defects with the absence of pregravid preparation was found, as well as untimely intake of folic acid preparations.

Conclusions. The study made it possible to identify the most significant factors of the antenatal period, influencing the development of congenital malformations of the urinary system. The results obtained must be taken into account at the stages of planning pregnancy in an outpatient setting.

Keywords: congenital malformations of the urinary system, antenatal period, risk factors, polymorphisms of folate metabolism genes

For citation: Sergeeva E.V., Nee A., Shumatova T.A., Bykova O.G., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S. Assessment of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of the development of the urinary system in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):281–287. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным официальной статистики, ежегодно в мире около 303 000 детей от всех новорожденных ежегодно умирают от различных врожденных пороков развития (ВПР)¹ [1]. В Российской Федерации за год регистрируется более 1 000 новых выявленных случаев аномалий развития и хромосомных нарушений среди детей от рождения до 14 лет на 100 000 населения². Поэтому актуальность проблемы диагностики и профилактики ВПР не вызывает сомнений.

Среди хромосомных аномалий и пороков, по данным различных авторов, от 20 до 50% приходится на врожденные аномалии развития органов мочевой системы (ВАРМС) [2–4]. Большинство вовремя не диагностированных ВПР органов мочевой системы (ОМС) долгое время не имеют клинической симптоматики, при этом у части пациентов (от 30 до 60%) они приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности (ХПН) [2–5].

Известно, что развитие ВПР, в т. ч. и ВАРМС, связано с воздействием множества внешних и внутренних факторов [6, 7]. Чаще всего возникновение ВПР ОМС происходит при нарушении нефрогенеза под воздействием экзогенных факторов и дисфункции генов [8, 9]. Большинство исследований сходится во мнении, что на развитие пороков почек могут влиять региональные социально-экономические, экологические и бытовые факторы, воздействие химических и биологических агентов, а также немаловажное значение имеют наследственность и здоровье родителей. Этиологически значимыми в развитии аномалий почек и мочевых путей являются материнские факторы, такие как возраст, наличие эндокринной патологии, гормональные нарушения, заболевания во время беременности и прием некоторых противовоспалительных и антибактериальных препаратов [8–12]. Таким обра-

зом, нет четких критериев и факторов, которые однозначно влияют на нефрогенез и формирование ВПР ОМС.

Цель работы – оценить влияние антенатальных факторов риска в формировании ВПР ОМС у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе работы проведено сплошное ретроспективное исследование 126 случаев рождения детей с ВПР ОМС (I или основная группа), находящихся на диспансерном учете в Детской городской поликлинике №2 г. Владивостока за период с 2013 по 2019 г. Анализировались данные историй родов матерей, амбулаторных карт развития ребенка 112/у, а также специально разработанных анкет, уточняющих характер прегравидарной подготовки, особенности семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. В группу контроля (II группа) методом случайной выборки включили 40 медицинских карт детей, не имеющих в анамнезе и на момент обследования ВПР ОМС и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

На втором этапе работы проводилось молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови матерей (20 человек основной группы и 10 человек контрольной) на содержание генов фолатного обмена локусов C677T и A1298C гена MTHFR, локуса A66G гена MTRR, локуса A919G гена MTR с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе генетической лаборатории ГАУЗ ККЦ СВМП г. Владивостока. Работа выполнена согласно рекомендациям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также одобрена на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол №3 от 04.06.18 г.).

Перед началом работы всеми участниками было подписано разрешение на обработку персональных данных и проведение генетических исследований.

Обработка полученных данных производилась с помощью программы Statistica version 8.0. Для определения характера распределения в выборках использовали тесты Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели были представлены как среднее ± стандартное

¹ World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>.

² Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Росстат. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf>.

отклонение. При нормальном распределении данных сравнения в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении использовали критерий Манна – Уитни. Достоверность изучаемых генетических факторов оценивали с помощью анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка влияния антенатальных факторов риска на развитие ВПР ОМС рассчитывалась с помощью показателя отношения шансов (OR) с определением границы 95%-ного доверительного интервала. Если значение OR и доверительного интервала было больше или меньше единицы – взаимосвязь исхода и исследуемого фактора считалась доказанной, а если равно единице – связь отсутствовала. Во всех исследованиях при $p < 0,05$ полученные данные считались статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре ВПР ОМС преобладали пиелозктазии, которые были выявлены у 82 ($65,08 \pm 4,25\%$) детей, на втором месте гидронефроз – у 15 ($11,90 \pm 2,89\%$) детей, реже встречалось удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) – у 9 ($7,14 \pm 2,29\%$) человек, гидрокаликоз – у 5 ($3,97 \pm 1,74\%$) детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – у 5 ($3,97 \pm 1,74\%$), гипоплазия почки – у 3 ($2,38\%$), агенезия почки – у 2 ($1,59\%$). В единичных случаях были зафиксированы такие аномалии, как подковообразная почка, поликистоз почек, поясничная дистопия, сочетание подвздошной дистопии и гипоплазии почки, гидронефроза и кисты почки ($0,79\%$). В основной группе ВПР ОМС были зарегистрированы у 65 девочек ($51,59 \pm 4,45\%$) и у 61 мальчика ($48,41 \pm 4,45\%$), установлено, что гендерные различия между исследуемыми группами не имели значимых различий ($p = 1,98$).

Согласно данным отечественных и зарубежных источников, возраст матерей младше 19–20 и старше 35 лет тесно коррелирует с риском рождения детей с ВПР и хромосомными аномалиями [13, 14]. В нашем исследовании средний возраст женщин в основной и контрольной группах не выявил статистически значимых отличий и составил $29,51 \pm 0,53$ и $28 \pm 0,77$ года соответственно ($p = 0,147$). При этом наблюдалась различная структура распределения матерей в зависимости от возрастных периодов. Так, в I группе было зарегистрировано 2 ($1,59\%$) человека младше 18 лет и 33 ($26,19 \pm 3,92\%$) – старше 35 лет. В группе сравнения не было зафиксировано несовершеннолетних женщин, а старше 35 лет – выявлено 4 (10%) человека. При оценке влияния возраста рожениц на рождение детей с ВПР ОМС установлено, что статистически значимым признаком является только возраст матерей старше 35 лет (OR 3,264, 95% CI: 1,079–9,875). Значительный интерес представляет тот факт, что большинство детей ($72,22 \pm 3,99\%$) с ВПР ОМС рождены женщинами в возрасте от 20 до 34 лет, что согласуется с теорией U-образного распределение рисков для ВПР нехромосомной этиологии, согласно которой причины развития пороков мультифакториальны, связаны с влиянием

других экзогенных факторов (химических, физических, биологических и т.д.) и частота их варьирует в зависимости от возрастного периода [15].

Аntenатальные факторы имеют немаловажное значение в течение всех периодов беременности и могут оказать существенное влияние на развитие ВПР, в т. ч. ОМС [8, 13, 14]. Результаты оценки влияния антенатальных факторов в нашем исследовании представлены в *табл. 1*. С помощью расчета показателя OR было определено, что отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (включал такие состояния, как самопроизвольные выкидыши, аборт, неразвившиеся беременности в анамнезе); отягощенный гинекологический анамнез (ОГА) (воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз); преэклампсия; наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН); обострение оппортунистических инфекций во время беременности (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирусы герпеса 5-го и 6-го типа); пассивное курение во время беременности являются наиболее значимыми факторами антенатального периода, увеличивающими шансы развития ВПР ОМС у детей (*табл. 1*).

По нашему мнению, наличие факторов отягощенного акушерского и гинекологического анамнезов, преэклампсии, пассивного курения приводит к нарушению

- **Таблица 1.** Оценка влияния антенатальных факторов на развитие врожденных пороков развития органов мочевой системы с помощью расчета отношения шансов с 95%-ной доверительным интервалом
- **Table 1.** Assessment of the influence of antenatal factors on the development of congenital malformations of CHI by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval

Фактор риска	I группа, n = 126	II группа, n = 40	OR \pm S	CI
ОАА	47	8	$2,380^* \pm 0,436$	1,012–5,594
ОГА	69	12	$2,825^* \pm 0,389$	1,319–6,051
Токсикоз	25	14	$0,530 \pm 0,393$	0,245–1,146
Преэклампсия	37	5	$2,910^* \pm 0,517$	1,057–8,010
Многоводие/маловодие	12	2	$2,000 \pm 0,786$	0,428–9,342
ОРВИ	38	11	$1,138 \pm 0,404$	0,516–2,512
Оппортунистические инфекции	42	6	$2,833^* \pm 0,481$	1,103–7,280
Прием а/б препаратов	26	6	$1,473 \pm 0,495$	0,559–3,884
Угроза выкидыша	27	12	$0,636 \pm 0,408$	0,286–1,415
ХФПН	52	11	$3,413^* \pm 0,453$	1,405–8,290
Анемия	22	8	$0,846 \pm 0,460$	0,344–2,083
Тромбоцитопения	19	1	$6,925 \pm 1,043$	0,897–53,476
Вредные привычки	18	4	$1,5 \pm 0,585$	0,476–4,724
Пассивное курение	46	7	$2,711^* \pm 0,455$	1,110–6,618

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$). OR – отношение шансов; S – стандартная ошибка отношения шансов; CI – доверительный интервал.

защитной функции фетоплацентарной системы, развитию оксидантного стресса, хронической гипоксии и воспалению, длительное влияние которых способствует повреждению почечной ткани и нарушению структуры органов. Это согласуется с гипотезой о влиянии патологических молекулярных реакций на развитие оксидантного стресса, приводящих к формированию обструктивных пороков ОМС [16]. Согласно литературным данным, плацентарная недостаточность может привести к обратному развитию метанефрических клеток и изменению экспрессии генов у плода [8, 17]. Результаты нашей работы также подтверждают, что наличие ХФПН у женщин во время беременности увеличивает шансы рождения детей с ВПР ОМС ($p < 0,05$).

Заражение матерей во время беременности инфекционными агентами может приводить к нарушению органогенеза [18, 19]. Вирусы различной этиологии обладают тропностью к эмбриональной ткани и способны менять генетический материал в клетке. Значительным тератогенным эффектом обладают вирусы семейства *Herpesviridae*. Например, ЦМВ способен вызывать кисты почек, дисплазию мочеточников и почек [19]. В нашей работе фактор заражения вирусами, вызывающими респираторную инфекцию, во время беременности одинаково часто встречался как в первой, так и второй группе и не имел статистического значения ($30,16 \pm 4,09$ и $27,50 \pm 7,06\%$ соответственно при $p > 0,05$). Прогностической значимостью обладал фактор «обострение оппортунистических инфекций во время беременности». Заболевания герпес-вирусными инфекциями в первой когорте были зафиксированы у каждой третьей беременной ($33,33 \pm 4,20\%$), что в 2,2 раза чаще, чем во второй когорте (15%).

Известно, что злоупотребление алкоголем и курение приводят к нарушению функции плаценты, также в отдельных работах доказана взаимосвязь между наличием вредных привычек и развитием ВПР ОМС [8, 17, 20]. В нашем исследовании не выявлена статистически значимая роль вредных привычек в развитии ВПР ОМС, но доказана роль пассивного курения во время беременности ($OR = 2,711$, 95% CI: 1,11–6,618), что согласуется с данными И. Антоновой, в работе которой информативность фактора пассивного курения у матерей детей с пиелозктазиями составила 27,20 при $p < 0,05$ [21].

При анализе сопутствующей патологии у матерей установлено, что влияние на развитие ВПР ОМС оказывает наличие отягощенного нефрологического анамнеза (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, пороки почек и мочевых путей), а также нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Наличие аллергопатологии (бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический дерматит, экзема), заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, дисфункция гепатобилиарной системы), миопии, хронической лор-патологии (хронический тонзиллит, синусит), гипотиреоза не было статистически значимо и не увеличивало шансы рождения детей с пороками почек и мочевыводящих путей (табл. 2).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что наличие у родителей детей, родственников первой и вто-

• **Таблица 2.** Оценка влияния заболеваний матери на развитие врожденных пороков развития органов мочевой системы с помощью расчета отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом

• **Table 2.** Assessment of the impact of maternal diseases on the development of congenital malformations of CHI by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval

Фактор риска	I группа, n = 126	II группа, n = 40	OR \pm S	CI
Заболевания почек	35	4	$3,462^* \pm 0,563$	1,148–10,442
НЦД	25	2	$4,703^* \pm 0,759$	1,062–20,822
Аллергопатология	19	1	$6,925 \pm 1,043$	0,897–53,476
Заболевания ЖКТ	24	10	$0,706 \pm 0,430$	0,304–1,639
Миопия	28	14	$0,531 \pm 0,395$	0,245–1,150
Лор-патология	18	8	$0,667 \pm 0,470$	0,265–1,675
Гипотиреоз	10	1	$3,362 \pm 1,065$	0,417–27,112

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$). OR – отношение шансов; S – стандартная ошибка отношения шансов; CI – доверительный интервал.

рой линии заболеваний почек увеличивает шансы рождения детей с пороками почек [22, 23]. В нашей работе данный факт также был подтвержден: в основной группе в $27,78 \pm 3,99\%$ случаев были выявлены заболевания почек, что в 2,7 раза чаще, чем в контрольной (10,00%).

Роль НЦД в формировании пороков почек у плода практически не изучена. Мы полагаем, что влияние данного заболевания на развитие ВПР ОМС обусловлено расстройством нейрогормональной регуляции, запускающим каскад метаболических, гормональных и обменных изменений, исходом которых может быть хроническая гипоксия, ведущая к повреждению чувствительных к кислороду клеток плода. На связь ВСД, анемии и ХФПН указывает работа 2007 г. Ф. Аушева с соавт.: в своем исследовании авторы выявили, что у плодов, чьи матери страдали НЦД и анемией, размеры почек достоверно были меньше по сравнению с физиологическими нормами [24].

Известно, что прегравидарная подготовка снижает риски осложнений беременности и родов, а также вероятность рождения детей с врожденными пороками. Также немаловажным фактором является применение препаратов, содержащих фолиевую кислоту, во время прегравидарной подготовки и первые двенадцать недель беременности [8, 13, 17, 25]. Поэтому в нашем исследовании мы изучили влияние вышеперечисленных факторов на развитие ВПР ОМС у плодов. В основной группе количество незапланированных беременностей было зарегистрировано у 47 ($37,30 \pm 4,31\%$) женщин, а в контрольной группе – у 6 (15%). Не принимали препараты фолиевой кислоты на этапах планирования и первые 8–12 нед. беременности 54 ($42,86 \pm 4,41\%$) человека основной группы, а в группе контроля – 8 (20%) матерей. Таким образом, отсутствие прегравидарной подготовки, а также несвоевременный прием препаратов фолиевой кислоты достоверно увеличивают шансы рождения детей с ВПР ОМС ($OR = 3,371$, 95% CI: 1,317–8,631 и $OR = 3,0$, 95% CI: 1,281–7,028 соответственно).

● **Таблица 3.** Оценка влияния полиморфизма генов фолатного обмена на развитие врожденных пороков развития органов мочевой системы с помощью расчета отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом

● **Table 3.** Assessment of the influence of polymorphism of folate metabolism genes on the development of the urinary system congenital malformations

Ген	Генотип	OR	95% CI	χ^2	p
MTHFR C677T	CC	0,111*	0,016–0,075	6,429*	0,041*
	CT	4,0	0,765–20,920		
	TT	–	–		
MTHFR A1298C	AA	1,556	0,318–7,597	0,240	0,625
	AC	0,643	0,132–3,140		
	CC	–	–		
MTRR A66G	AA	0,375	0,070–1,999	1,393	0,499
	AG	1,500	0,322–6,991		
	GG	1,714	0,278–10,590		
MTR A919G	AA	0,063*	0,009–0,417	13,765*	0,002*
	AG	36,000*	3,473–373,193		
	GG	–	–		

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал.

Недостаток фолиевой кислоты (витамина B9) в рационе матери является известной причиной формирования дефектов нервной трубки плода, а также фактором риска развития ВПР ОМС [26]. Нарушение метаболизма фолатов в организме связывают с различными дефектами у основных ферментов, участвующих в реализации цикла фолатов – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы (MTR) и метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) [27, 28].

В нашей работе мы изучили распределение генотипов локусов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A919G и оценили их ассоциации с риском развития ВПР ОМС у детей (табл. 3).

При рассмотрении распределения генотипов C677T гена MTHFR выявлено, что в первой когорте реже фиксировался благоприятный гомозиготный генотип (CC) – $10,44 \pm 1,8\%$, в то время как во второй когорте – $50,33 \pm 4,5$ ($\chi^2 = 6,429$; $p < 0,05$). Значит, шансы развития ВПР ОМС будут выше, если в локусе гена MTHFR C677T реже будет встречаться генотип (CC) по отношению к генотипам TT и CT (OR = 0,111, 95% CI: 0,016–0,075). Частота гомозигот по неблагоприятному T-аллелю (TT) в основной группе составила $10,79 \pm 1,7\%$, а в группе контроля сочетания по аллелю (TT) не было зафиксировано. Частота встречаемости гетерозигот (CT) в группах обследуемых достоверных отличий не имела.

Анализ распределения по генотипу MTHFR A1298C и MTRR A66G не выявил влияние данных локусов на развитие ВПР ОМС у детей ($\chi^2 = 0,240$; $p = 0,625$ и $\chi^2 = 1,393$; $p = 0,499$ соответственно).

Анализ распределения генотипа по A919 G-полиморфизму гена MTR показал, что во второй когорте

достоверно чаще встречался благоприятный гомозиготный генотип (AA) – $80,00 \pm 4,6\%$ ($\chi^2 = 13,765$; $p = 0,002$), а во второй когорте он встречался у $20,62 \pm 1,7\%$. В основной группе не было зафиксировано гомозигот по G-аллелю (GG). Частота гетерозигот (AG) в основной группе была в 8 раз выше, чем в контрольной ($80,02 \pm 5,7\%$ и $10,14 \pm 0,7\%$ соответственно). Таким образом, шансы развития ВПР ОМС будут выше, если в локусе гена MTR A919 G в меньшей степени будет встречаться генотип AA (OR = 0,111, 95% CI: 0,009–0,417), а в большей степени – генотип AG (OR = 36,0, 95% CI: 3,473–373,193).

ВЫВОДЫ

Таким образом, особенности антенатального анамнеза имеют значение в патогенезе формирования ВПР ОМС. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что наибольшее значение в развитии ВПР ОМС у детей имеют следующие факторы: возраст матерей старше 35 лет (OR = 3,264, 95% CI: 1,079–9,875), отягощенный акушерский анамнез (OR = 2,380, 95% CI: 1,012–5,594), отягощенный гинекологический анамнез (OR = 2,825, 95% CI: 1,319–6,051), преэклампсия (OR = 2,910, 95% CI: 1,057–8,010), обострение оппортунистических инфекций во время беременности (OR = 2,833, 95% CI: 1,103–7,280), наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (OR = 3,413, 95% CI: 1,405–8,290), пассивное курение во время беременности (OR = 2,711, 95% CI: 1,110–6,618). Рассчитанные нами отношения шансов указанных выше факторов достоверно свидетельствуют в пользу сильной связи между ними и развитием ВАРМС у плодов. Полученные результаты показывают необходимость оптимизировать наблюдение за женщинами группы риска по развитию ВАРМС, имеющими отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, заболевания почек (OR = 3,462, 95% CI: 1,148–10,442) и/или НЦД (OR = 4,703, 95% CI: 1,062–20,822), особенно в возрастном периоде после 35 лет.

В проведенной работе установлено, что генотип AG локуса A919G гена MTR повышает риски развития ВПР ОМС, а генотип AA локуса A919G гена MTR и генотип CC локуса C677T гена MTHFR, предположительно, оказывают протективное действие (OR = 0,111, 95% CI: 0,016–0,075 и OR = 0,111, 95% CI: 0,009–0,417 соответственно). Но в настоящее время не известен точный патогенетический механизм взаимосвязи мутаций в генах фолатного обмена и формирования ВПР ОМС, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Нами установлено, что отсутствие прегравидарной подготовки и несвоевременный прием препаратов фолиевой кислоты повышают шансы рождения ребенка с ВПР ОМС (OR = 3,371, 95% CI: 1,317–8,631 и OR = 3,0, 95% CI: 1,281–7,028 соответственно). Поэтому внимание врачей должно быть направлено на необходимость обязательного проведения прегравидарной подготовки супружеских пар с целью планирования беременности.

Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2021
Принята в печать / Accepted 10.09.2021

Список литературы / References

- Elghanmi A., Razine R., Jou M., Berrada R. Congenital malformations among newborns in Morocco: A retrospective study. *Pediatr Rep.* 2020;12(1):7405. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308967>.
- Первунина Т.М., Кручина Т.К., Костарева А.А., Злотина А.М., Грехов Е.В. Современный взгляд на проблему врожденных пороков развития сердца и почек. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017;(1):26–31. Режим доступа: <https://www.ag-journal.ru/jour/article/view/9/9>.
Pervunina T.M., Kruchina T.K., Kostareva A.A., Zlotina A.M., Grekhov E.V. A view on the problem of heart and kidney congenital diseases nowadays. *Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg.* 2017;(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.ag-journal.ru/jour/article/view/9/9>.
- Stonebrook E., Hoff M., Spencer J.D. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr.* 2019;5(3):223–235. <https://doi.org/10.1007/s40746-019-00166-3>.
- Talati A.N., Webster C.M., Vora N.L. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn.* 2019;39(9):679–692. <https://doi.org/10.1002/pd.5536>.
- Harada R., Hamasaki Y., Okuda Y., Hamada R., Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2021;10:1007/s00467-021-05145-1. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05145-1>.
- Mishra O.P., Prasad R. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: Challenges and Future Prospects. *Indian J Pediatr.* 2020;87:680–681. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03387-9>.
- Abebe S., Gebru G., Amenu D., Mekonnen Z., Dube L. Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: A case-control study. *PLoS ONE.* 2021;16(1):e0245915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245915>.
- Murugapopathy V., Gupta I.R. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723–731. <https://doi.org/10.2215/CJN.12581019>.
- Kohl S., Habbig S., Weber L.T., Liebau M.C. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr.* 2021;8:2. <https://doi.org/10.1186/s40348-021-00112-0>.
- Nicolaou N., Renkema K., Bongers E., Giles R.H., Knoers N.V.A.M. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:720–731. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>.
- Sanna-Cherchi S., Westland R., Ghiggeri G.M., Gharavi A.G. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest.* 2018;128(1):4–15. <https://doi.org/10.1172/JCI95300>.
- Rosenblum S., Pal A., Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58–66. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.01.001>.
- Пустотина О.А. Преправдательная подготовка. *Медицинский совет.* 2017;(13):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-64-70>.
Pustotina O.A. Preconception preparation. *Meditsinskiy sovet.* 2017;(13):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-64-70>.
- Ciancimino L., Laganà A. S., Chiofalo B., Granese R., Grasso R., Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):1109–1114. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3367-5>.
- Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Возраст матери как фактор риска врожденных пороков развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(2):34–39. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-34-39>.
Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Mother's age as a risk factor of birth defects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(2):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-34-39>.
- Суздальцева Л.В., Степанов С.С., Машков А.Е., Машарина Н.Ю. Современные представления о причинах развития врожденных пороков мочеточника. *Детская хирургия.* 2017;21(5):273–276. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/childsurg/view/journal/2017/issue-5/483-sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-razvitiya-vrozhdennyh-porokov-mochetochnika>.
Suzdal'tseva L.V., Stepanov S.S., Mashkov A.E., Masharina N.Yu. Modern views of the causes of congenital ureteral malformation. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2017;21(5):273–276. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/childsurg/view/journal/2017/issue-5/483-sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-razvitiya-vrozhdennyh-porokov-mochetochnika>.
- Hei M.Y., Yi Z.W. Environment and congenital urinary system malformations. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(4):339–344. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750826/>.
- Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1591–1599. <https://doi.org/10.1172/JCI87490>.
- Антонов О.В., Антонова И.В., Добаш О.В. Внутритрунные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей. *Детские инфекции.* 2005;4(2):64–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutritrubnyie-infektsii-i-vrozhdennyye-poroki-razvitiya-u-ploda-i-novorozhdennyh-detey>.
Antonov O.V., Antonova I.V., Dobash O.V. Intrauterine infections and congenital malformations in the fetus and newborn children. *Children Infections.* 2005;4(2):64–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutritrubnyie-infektsii-i-vrozhdennyye-poroki-razvitiya-u-ploda-i-novorozhdennyh-detey>.
- Groen In 't Woud S., Renkema K.Y., Schreuder M.F., Wijers C.H., van der Zanden L.F., Knoers N.V. et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(7):596–603. <https://doi.org/10.1002/bdra.23500>.
- Антонова И.В. Факторы риска и особенности клинических проявлений у детей с врожденной стойкой пиелоктазией. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2011;100(1):13–16. Режим доступа: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>.
Antonova I.V. Risk factors and features of clinical manifestations in children with congenital persistent pyeloectasia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2011;100(1):13–16. (In Russ.) Available at: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>.
- Capone V.P., Morello W., Taroni F., Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):796. <https://doi.org/10.3390/ijms18040796>.
- Bulum B., Özçakar Z.B., Ustüner E., Düşünceli E., Kavaz A., Duman D. et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2143–2147. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2530-8>.
- Аушева Ф.Х., Летилов Г.М. Развитие почек и процессы свободнорадикального окисления у новорожденных и детей раннего возраста, рожденных у матерей с неблагоприятным течением беременности. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2007;86(6):2. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=287§ion=1976>.
Ausheva F.Kh., Letifov G.M. Development of the kidneys and the processes of free radical oxidation in newborns and young children born to mothers with an unfavorable course of pregnancy. *Pediatria.* 2007;86(6):2. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=287§ion=1976>.
- Myszczyński A., Krajewski R., Ostapów M., Hirnle L. Folic acid – role in the body, recommendations and clinical significance. *Pielęgniarstwo XXI wieku. Nursing in the 21st Century.* 2019;18(1):50–59. <https://doi.org/10.2478/pielxxiw-2019-0007>.
- Kerr S.M., Parker S.E., Mitchell A.A., Tinker S.C., Werler M.M. Folic acid antagonist use before and during pregnancy and risk for selected birth defects. *Birth Defects Research.* 2020;112:1526–1540. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1789>.
- Кушнарченко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):142–150. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.
Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Medvedeva T.A. Polymorphism in folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of Trans-Baikal Territory. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):142–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.
- Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А., Ефремова И.В. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013;(4):39–43. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/743>.
Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Odenbakh L.A., Efremova I.V. Role of DNA methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body. *Pacific Medical Journal.* 2013;(4):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/743>.

Информация об авторах:

Сергеева Елена Васильевна, аспирант, ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>; Sergeeva.elenav@mail.ru

Ни Антонина, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6926-3341>; neeant56@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>; shumatov@mail.ru

Быкова Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2413-4022>; lis822007@mail.ru

Приходченко Нелли Григорьевна, д.м.н., доцент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2106-2572>; prikhodchenko_n@mail.ru

Зернова Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0748-5819>; kate-zernova@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Sergeeva, Postgraduate Student, Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>; Sergeeva.elenav@mail.ru

Antonina Nee, Dr. Sci. (Med.), Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6926-3341>; neeant56@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>; shumatov@mail.ru

Olga G. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2413-4022>; lis822007@mail.ru

Nelly G. Prikhodchenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2106-2572>; prikhodchenko_n@mail.ru

Ekaterina S. Zernova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0748-5819>; kate-zernova@mail.ru