

Новое в профилактике неразвивающейся беременности

А. В. Ткаченко, Т. А. Веровская, Н. И. Свиридова, Т. И. Костенко, Е. А. Хомич

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема неразвивающейся беременности (НБ) сохраняет свою актуальность в связи с довольно широким распространением данного осложнения и обусловлена поиском прогностически значимых причин данной патологии, выработки адекватной профилактики выявленных нарушений [1–4]. К избыточному накоплению гомоцистеина (ГЦ) в крови и гипометилированию ДНК приводят полиморфные варианты генов фолатов, что способствует увеличению в ранние сроки невынашивания беременности (частота данной патологии составляет 20–25% от числа всех беременностей). Проведение периконцепционной профилактики индивидуальными дозами фолиевой кислоты снижает уровень свободного ГЦ в крови, но данная методика эффективна только при ее начале, за 3 месяца до зачатия и в ранние сроки развития эмбриона и плода (до 12 недель). Оценка лабораторных и клинических данных в ходе проводимого исследования подтвердила эффективность применения фолиевой кислоты (Элевит Пронаталь) в индивидуальной дозе 800 мкг в зависимости от уровня гипергомоцистеинемии за 16 недель до зачатия и в дозе 800 мкг 12 недель после зачатия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неразвивающаяся беременность, кариотип, анеуплоидии, гомоцистеин, MTHFR 677 TT, гипергомоцистеинемия (ГЦ), (Элевит Пронаталь).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New in the prevention of undeveloped pregnancy

L. V. Tkachenko, T. A. Verovskaya, N. I. Sviridova, T. I. Kostenko, E. A. Homich

Volgograd State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Volgograd, Russia

SUMMARY

The problem of non-developing pregnancy (NB) remains relevant due to the rather wide spread of this complication and is due to the search for prognostically significant causes of this pathology, the development of adequate prevention of the detected disorders [1–4]. Polymorphic variants of folate genes lead to excessive accumulation of HC in the blood and hypomethylation of DNA, which contributes to an increase in early miscarriage (the frequency of this pathology is 20–25% of all pregnancies). Carrying out periconceptional prophylaxis with high doses of folic acid reduces the level of free HC in the blood, but this technique is effective only when it begins 3 months before conception and in the early stages of embryo and fetus development (up to 12 weeks). The evaluation of laboratory and clinical data in the course of the study confirmed the effectiveness of the use of folic acid at a dose of 800 mcg in a high risk group for the development of NB (pregnant women with hyperhomocysteinemia (GHZ)) 16 weeks before conception and 12 weeks after conception.

KEYWORDS: missed miscarriage, karyotype, aneuploidy, homocysteine, MTHFR 677 TT, hyperhomocysteinemia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

В структуре ранних репродуктивных потерь особо-го внимания заслуживает проблема неразвивающейся беременности (НБ). Частота НБ составляет около 2% при одноплодной беременности, при наличии многоплодной – вдвое выше [1–4]. Этиология НБ чрезвычайно разнообразна и зависит от многих причин. Точных данных о распространенности неразвивающейся беременности нет, что связано со сложностями статистической обработки данных: в 75% случаев сначала погибает плод, а затем появляются те или иные симптомы прерывания беременности, и только благодаря возможностям УЗИ диагноз «анэмбриония», или «неразвивающаяся беременность», врач может поставить до появления ее симптоматики [1, 5].

В последние десятилетия появились многочисленные данные о важной роли гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике. Согласно многочисленным исследованиям, при возникновении гипергомоцистеинемии нарушается клеточ-

ное деление и органогенез у плода, увеличивается частота врожденных пороков нервной трубки, таких как анэнцефалии, энцефалоцеле и spina bifida [4, 11, 12]. Кроме того, имеются данные, что при ГГЦ возникают не только пороки нервной трубки (ДНТ), но и пороки сердечно-сосудистой системы и головного мозга (не связанные с ДНТ), аномалии конечностей и мочевыделительной системы, расщелина верхнего нёба, омфалоцеле, имеются данные о связи ГГЦ с развитием синдрома Дауна [1, 6, 10]. В связи с этим обосновано и научно доказано, что прием фолиевой кислоты в течение 3 месяцев до планируемого зачатия значительно снижает частоту врожденных пороков у плода.

Однако данные новых исследований свидетельствуют о том, что принятая минимальная дозировка фолиевой кислоты, по данным клинических рекомендаций «Нормальная беременность» (400 мкг 1 раз в сутки), на прегравидарном этапе (в течение трех месяцев до наступления планируемой беременности и на протяжении 1-го триместра) является недостаточной и требует пересмотра [5–9, 12]. Фолатный цикл – это многогранный процесс с участием множества

ферментативных процессов, многочисленных генов и путей, участвующих в сложных биологических реакциях. Витамин В9 (другое название фолатов) необходим для многих процессов в организме, являясь ключевой молекулой, обуславливающей патофизиологическое проявление аллельных вариантов генов фолатного цикла (MTHFR, MTHFR 677). Кроме того, в этих условиях вырабатывается метилированный ГЦ, токсичный для материнского организма и особенно для клеток плода. В связи с чем и обусловлено проведение данного исследования при неразвивающейся беременности с целью выявления ГГЦ как одного из механизмов патогенеза данной патологии.

Цель исследования: определить взаимосвязь неразвивающейся беременности с гипергомоцистеинемией (ГГЦ), дефицитом фолиевой кислоты и на основе выявленных патогенетических механизмов усовершенствовать профилактические мероприятия у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось в несколько этапов на базе гинекологического отделения ГБУЗ «ВОКПЦ № 2» с 2016 по 2022 год. В исследование были включены женщины в возрасте от 17 до 43 лет, имеющие одноплодную беременность. На первом этапе ретроспективно были выявлены основные предполагаемые факторы риска развития неразвивающейся беременности на основе анализа 90 историй болезни больных с НБ (ретроспективная основная группа). Группа контроля – это 30 беременных с нормально протекающей беременностью. Группа сравнения (проспективная) – 35 беременных с НБ в анамнезе и ГГЦ (при выявлении уровня ГЦ более 15 мкмоль/л в крови). Следует отметить, что сформированные нами группы пациенток с НБ и контроля были сопоставимы по возрасту, национальности, месту рождения и паритету родов.

Всем пациенткам проводилась мультикомплексная оценка факторов риска возникновения НБ по данным анкетирования, УЗИ-диагностика на аппарате эксперт-класса, проводилось исследование на содержание ГЦ в крови и на носительство генотипа MTHFR 677 TT (расчетный интервал для данной лаборатории 3–12 мкмоль/л). При выявлении высокой концентрации ГЦ в крови (более 15 мкмоль/л) проводилось типирование полиморфизма генов MTHFR 677 TT с помощью метода ПЦР специфичными праймерами и электрофоретической детекцией результатов на тест-системах НПФ «Литех». При выявлении ГГЦ беременная относилась к высокой группе риска по развитию неразвивающейся беременности в последующем. В данной группе риска возникновения осложнений в следующей гестации (группа сравнения – 35 беременных с НБ в анамнезе) в качестве прегравидарной подготовки применялась доза фолатов 800 мкг (Элевит Пронаталь) за 3 месяца до зачатия и до 12 недель после наступления беременности в дозе 800 мкг. Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 17,0 и Microsoft Excel. Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрическую статистику (данные представлены в виде среднего значения), критерий Стьюдента (средние величины выражали как $M \pm m$) и корреляционный анализ Пирсона, если распределение было нормальным. Сравнение качественных параметров проводилось с помощью точного критерия Фишера, данные представлены в виде процентов (%), статистически значимыми результаты считались при значении $p < 0,005$.

Результаты исследования

Результаты исследования

На основании проведенных исследований был подтвержден мультифакторный генез НБ и выявлены основные этиологические факторы возникновения данной патологии. Средний возраст исследуемых равнялся $26 \pm 2,8$ года, первая беременность была у 62 (55,5% в основной) и у 15 женщин (50% в группе контроля), однозначно было и при повторной беременности у 16 (13,3%) в основной группе и у 4 (13,3%) в группе контроля. У всех женщин в основной группе проводилось цитогенетическое исследование абортного материала, аномальный кариотип обнаружен у первобеременных в 40% случаев, при повторных НБ в анамнезе (более 2) выявляется только в 10%.

Пациенткам группы контроля, основной группы и группы сравнения проводилось обследование на ГЦ. При повышении ГЦ выше реверсных значений для данной лаборатории проводилось исследование на носительство генотипа MTHFR 677 TT (гетерогенное или гомозиготное носительство) в основной и группе контроля. Расчетный интервал, представленный лабораторией, соответствует 5–12 мкмоль/мл при нормальных значениях. С учетом расчетного интервала значений для лаборатории ГБУЗ «ВОКПЦ № 2» выделена легкая степень ГГЦ – от 12 до 15 мкмоль/мл, средняя степень ГГЦ – от 15 до 45 мкмоль/л, и высокий уровень более 45 мкмоль/л.

В дальнейшем, согласно дизайну исследования, при повышении ГЦ проводилось обследование на генотип MTHFR в основной и группе контроля; выявлено, что мутантный аллель MTHFR 677T обнаружен у 67,0% исследуемых пациенток: у 26,0% – гетерозиготное носительство мутантного гена, у 7,0% – гомозиготное носительство мутантного гена.

Тяжелая степень ГГЦ отмечена у 7% пациенток в основной группе (совпадало с гомозиготным носительством мутации гена MTHFR), у женщин в группе контроля не было выявлено тяжелой ГГЦ.

Умеренная степень ГГЦ выявлена у 25% пациенток в основной группе, однако при этом у 6 пациенток наблюдали сочетание с гетерозиготным носительством мутации гена MTHFR и у 2 – с гомозиготным. Легкая степень диагностирована у 64% пациенток основной группы, таким образом, в 96% у женщин с НБ выявлена ГГЦ разной степени выраженности, а в контрольной группе ГГЦ выявлялась только в 5% в легкой степени. Таким образом, даже выявление легкой степени ГГЦ является важным в диагностике причин НБ, а выявление тяжелой формы ГГЦ в 100% случаев показывает патологию, без лечения которой не может быть благоприятного исхода беременности.

На основании вышеизложенного было предложено применение фолиевой кислоты в индивидуальной дозе в группе риска по развитию НБ (все случаи ГГЦ) у женщин группы сравнения за 16 недель до зачатия в дозе от 800 мкг (Элевит Пронаталь), и 12 недель после наступления беременности тоже в дозе 800 мкг.

Таблица
Данные исследования ГЦ в динамике наблюдения у пациенток группы сравнения
с скорректированной дозой фолиевой кислоты

Степень гипергомоцистеинемии	За 16 недель до беременности (n=35) 100 (%)	12 недель беременности (n=34) 100 (%)	Своевременные роды
Тяжелая	4 (11,4%)	0 (0%)	0 (0%)

В 12 недель беременности измерялся уровень гомоцистеина у женщин с прогрессирующей беременностью (34 пациентки), причем тяжелой степени гипергомоцистеинемии не было выявлено, легкая степень наблюдалась у 8 женщин (23,5%), а средняя степень – у 3 пациенток (8,8%). Осложнений 1-го триместра не было выявлено у 76% исследуемых, у 1 женщины со средней степенью ГГЦ была повторная замершая беременность в сроке 10 недель, что потребовало дальнейшего дообследования. У 34 женщин (97,1%) беременность закончилась своевременными срочными родами с рождением плодов без пороков развития (преждевременных родов и развития преэклампсии не было).

Вывод

Результаты данного исследования свидетельствуют, что повышенный уровень гомоцистеина является одним из факторов патогенеза неразвивающейся беременности. Рекомендуется всем беременным, имеющим в анамнезе НБ, в обязательном порядке определять уровень гомоцистеина, и необходим индивидуальный подход при расчете дозы фолиевой кислоты. Применение фолатов в повышенной дозировке (например, в составе Элевит Пронаталь 800 мкг фолиевой кислоты с синергистами фолатного цикла) у беременных с гипергомоцистеинемией может являться одним из наиболее эффективных методов профилактики неразвивающейся беременности в ранние сроки.

Список литературы / References

- МАРС: Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации, Status Praesens 2021. MARS: Anamnesis of an undeveloped pregnancy: rehabilitation and preparation for the next gestation, Status Praesens 2021.
- Мамий Д.Д., Татаркова Е.А., Тугуз А.Р., Цикуниб А.А., Сахарьек З.Н. Полиморфизмы генов фолатного цикла, ассоциированные с угрозой раннего прерывания беременности у жительниц Республики Адыгея. Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2018. № 1.

- Mamiy D. D., Tatarikova E. A., Tuguz A. R., Tsikunib A. A., Sakhtariet Z. N. Polymorphisms of folate cycle genes associated with the threat of early termination of pregnancy in residents of the Republic of Adygea. Bulletin of the Adygea State University. Series 4: Natural-mathematical and technical sciences. 2018. № 1.
- Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Овчинников В.В., Игнатьев С.В., Ярыгин Д.Н., Парамонов И.В. Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин. Вятский медицинский вестник. 2017. № 2 (54). С. 24–29.
- Kiseleva A. N., Butina E. V., Zaitseva G. A., Ovchinnikov V. V., Ignatiev S. V., Yarygin D. N., Paramonov I. V. Association of polymorphism of genes F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR with reproductive function disorders in women. Vyatka Medical Bulletin. 2017; 2 (54): 24–29.
- Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 70. С. 113–120.
- Larina T. N., Suprun S. V. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (literary review). Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2018; 70: 113–120.
- Шарипова М.А., Кавракова З.Б., Гиасов Т.Ч. Оценка роли полиморфизма генов фолатного цикла при неразвивающейся беременности. Молодой исследователь. 2021. № 3. С. 326–328.
- Sharipova M. A., Kavrakova Z. B., Giasov T. Ch. Evaluation of the role of polymorphism of folate cycle genes in non-developing pregnancy. Young researcher. 2021; 3: 326–328.
- Djurabekova S., Normukhammedova M. Non-developing pregnancy, risk factors and approaches to pre-gravid preparation. Inter Conf. 2020; 3 (30): 142–145.
- Bohî-ea R. E., Mihai B. M., Munteanu O. [et al.] Early prenatal diagnosis of an atypical phenotype of sacral spina bifida. Journal of Medicine and Life. 2021; 14 (5): 716–721.
- Плескач Е.С., Романенко Н.М. Гипергомоцистеинемия и энтеропатия в патогенезе «синдрома потери плода»: факт или фантазия? Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21, № 2–2. С. 111–116.
- Pleskach E. S., Romanenko N. M. Hyperhomocysteinemia and enteropathy in the pathogenesis of «fetal loss syndrome»: fact or fantasy? Tauride medico-biological Bulletin. 2018; 21 (2–2): 111–116.
- Хоперская О.В., Енькова Е.В., Атякшин Д.А. Оценка популяции децидуальных макрофагов у пациенток с неразвивающейся беременностью. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7, № 3. С. 75–80.
- Khaperskaya O. V., Enkova E. V., Atyakshin D. A. Assessment of the population of decidual macrophages in patients with undeveloped pregnancy. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7 (3): 75–80.
- Shahrokhi S. Z., Kazerouni F., Ghaffari F. [et al.] The effect of A1298c polymorphism of the MTHFR gene on anti-Müllerian hormone levels: experimental and Web-based analysis. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2021; 35 (9): 23948.
- Румянцева З.С., Люманова Э.Ю., Волоцкая Н.И., Аникин С.С. Прединдикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике повторных репродуктивных потерь. Вятский медицинский вестник. 2021. № 1 (69). С. 64–69.
- Rumyantseva Z. S., Lyumanova E. Yu., Volotskaya N. I., Anikin S. S. Predictors of undeveloped pregnancy and the role of pre-pregnancy preparation in the prevention of repeated reproductive losses. Vyatka Medical Bulletin. 2021; 1 (69): 64–69.
- Сафарова Г.А. Комплексный подход к прегравидарной подготовке женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.4 / Сафарова Г.А. [место защиты: Алтайский государственный медицинский университет]. Барнаул, 2021. 23 с.
- Safarova G. A. An integrated approach to pregravidary training of women with a sporadic case of undeveloped pregnancy: abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences: 3.1.4. Safarova G. A. [Place of protection: Altai State Medical University]. Barnaul, 2021. 23 s.

Статья поступила / Received 12.03.24
Получена после рецензирования / Revised 21.03.24
Принята в печать / Accepted 25.03.24

Сведения об авторах

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

Веровская Татьяна Александровна, гл. врач Областного перинатального центра № 2, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: verovskayata@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-4847-2870

Свиридова Наталия Ивановна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru ORCID: 0000-0002-3175-4847

Костенко Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: kostenko.ti@mail.ru ORCID: 0000-0001-5203-3400

Хомич Елена Анатольевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: elena_homich_77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6522-2902

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Ткаченко Людмила Владимировна. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

About authors

Tkachenko Lyudmila V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

Verovskaya Tatyana A., chief physician of the Regional Perinatal Center No. 2, chief freelance specialist in obstetrics and gynecology of the Volgograd Region Health Committee. E-mail: verovskayata@mail.ru. ORCID: 0009-0001-4847-2870

Sviridova Natalia I., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3175-4847

Kostenko Tatyana I., PhD Med, associate professor at Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education. E-mail: kostenko.ti@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5203-3400

Homich Elena A., postgraduate student at Dept of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education. E-mail: elena_homich_77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6522-2902

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Tkachenko Lyudmila V. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Веровская Т.А., Свиридова Н.И., Костенко Т.И., Хомич Е.А. Новое в профилактике неразвивающейся беременности. Медицинский алфавит. 2024; (8): 13–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-13-15>

For citation: Tkachenko L. V., Verovskaya T. A., Sviridova N. I., Kostenko T. I., Homich E. A. New in the prevention of undeveloped pregnancy. Medical alphabet. 2024; (8): 13–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-13-15>