

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-37

УДК: 618.3-06-084:577.164.1

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ GESTAЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛАТІВ

Мищенко В.П., Руденко І.В., Голубенко М.Ю., Стамова Н.О.

Одеський національний медичний університет (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

Відповідальний за листування:
e-mail: mischenko_vasil@i.ua

Статтю отримано 29 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

Анотація. Преконцепційна профілактика (ПП) є складовою предиктивної медицини, яка попереджує виникнення гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі вроджених вад розвитку (ВВР). Обстежено 30 пацієток та їх чоловіків, які пройшли преконцепційну підготовку за 3 місяців до запліднення, та 30 вагітних жінок за зверненням на диспансерний облік. Профілактику гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі ВВР доцільно розпочинати не менш, ніж за 3-4 місяці до запліднення, що дає можливість оцінити преморбідний фон організмів майбутніх батьків, визначити та провести патогенетично обґрунтовану диференційовану індивідуалізовану комплексну етапну повноцінну корекцію дисбалансу метаболічних процесів, враховуючи можливе спадкове порушення активності специфічних ферментів. Ефективність ПП гестаційних ускладнень залежить як від своєчасної оцінки вихідного стану організму майбутніх батьків, так і корекції вмісту вітамінів в організмі, що сприяє стабілізації окисно-відновних процесів, фолатного циклу, збалансованому обміну макро-, мікроелементів під контролем вихідного та в динаміці спостереження рівнів указаних речовин. Найбільш сучасним препаратом вибору для корекції вмісту вітамінів, макро-, мікроелементів, амінокислот є вітамінний комплекс Наталкер I-II.

Ключові слова: преконцепційна профілактика, гестаційні ускладнення, фолати.

Вступ

Преконцепційна профілактика (ПП) є складовою медицини, яка попереджує виникнення гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі вроджених вад розвитку (ВВР).

Преконцепційна підготовка передбачає обстеження майбутніх батьків з метою оцінки вихідного стану організмів жінки та чоловіка, визначення преморбідного фону та за необхідності проведення своєчасних комплексних терапевтичних заходів щодо можливих соматичних захворювань та статевої сфери: осередків інфекцій, дисбіозу уrogenітального тракту, носоглотки тощо.

Алгоритм обстеження включає своєчасну оцінку даних анамнезу (соматичного, акушерсько-гінекологічного, андрологічного, сімейного (по материнській, батьківській лінії, в тому числі I-II поколінь), професійного, екологічного тощо).

Поглиблений аналіз даних анамнезу членів сім'ї дає можливість визначити та лабораторно підтвердити спадкову схильність як фактор ризику до конкретної патології, захворювань та гестаційних ускладнень [1].

Преконцепційна підготовка передбачає вживання вітамінно-мінеральних комплексів майбутніми батьками до запліднення. Вітаміни, макро-, мікроелементи відносяться до есенціальних життєво необхідних поживних речовин. Для реалізації специфічних функцій вітамінів, тобто їх особистого обміну, необхідні певні умови в організмі людини: всмоктування, транспорт, перетворення в активні форми за допомогою спеціальних білків, специфічних ферментів. Порушення поданих процесів, вроджені дефекти біосинтезу одного із специфічних білків призводить до вітамінної недостат-

ності, що може бути однією із причин гестаційних ускладнень, перинатальної патології [1, 2, 3, 4].

Вище зазначене сприяло визначенню мети дослідження. *Мета* - вивчити ефективність профілактики гестаційних ускладнень шляхом застосування фолатів.

Матеріали та методи

Нами обстежено 60 жінок репродуктивного віку із числа мешканок міста Одеси. Із них 30 пацієток (група I) та їх чоловіків (група Ia) пройшли преконцепційну підготовку за 3 місяців до запліднення, 30 жінок (група II) були обстежені в I триместрі вагітності за зверненням для постановки на диспансерний облік. У групі II 8(26,7%) жінок після затримки місячних приймали препарати фолієвої кислоти за самопризначенням. Усі жінки готувалися до першої вагітності.

Вивчено та проаналізовано дані анамнезу, проведено обстеження за Наказом МОЗ №417. Проведено аналіз перебігу вагітності за триместрами гестації, пологів, післяпологовий період, оцінки стану плодів, новонароджених.

Визначали рівень фолієвої кислоти, тіаміну у крові імунохімічним методом; алелі гена 677T фермента метілентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); ферментів піруватдегідрогенази (ПВДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові і тканинах плацент спектрофотометрично (СФ-46) при довжині хвилі 340-510 нм.

Обстежуваним груп I і Ia призначали до запліднення, групі I і під час вагітності в раціон харчування мікронутрієнти в добових дозах (продукти, що містять при-

родні фолати (шпинат, брокколи, горіхи, арахіс, фундук, мигдаль, квасоля, печінка, ячка), препарат Наталкер І, ІІ, що містить фолати 400 мкг, а саме: фолієву кислоту 200 мкг, кальцій -L-Метилфолат (Metafolin-еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти), вітаміни В1 (1,2 мг), В6(1,9 мг), В2 (1,6 мг), В12 (3,5 мг), біотин (60 мкг), йод (150 мкг), вітамін С (110 мг), нікотинамід (15 мг), вітамін Е (13 мг), пантотенова кислота (6 мг), докозагексанова кислота 200 мг). Жінкам групи ІІ призначали препарати, що регламентовані Наказом № 417 МОЗ України від 15.07.2011. Із груп обстежуваних виключали жінок з гіпертиреозом.

Результати. Обговорення

За даними аналізу проспективного обстеження, частота зустрічаємості соматичної та гінекологічної патології не мала достовірної різниці між групами жінок. Із 30 обстежуваних групи І і 30 - групи ІІ виявлено захворювання відповідно: серцево-судинної системи (56,7% і 66,7%), патологію щитоподібної залози (43,3% і 36,7%), гепатобіліарної системи (33,3% і 26,7%), шлунково-кишкового тракту, в тому числі - хронічні запори (40,0% і 43,3%), сечовивідної системи (30,0% і 33,3%), анемії (13,3% і 16,7%); серед гінекологічної патології найбільш часто зустрічались порушення менструальної функції (20,0% і 23,3%). Палили в анамнезі та продовжували палити 61,7% жінок обох груп та 83,3% чоловіків. Вживали каву постійно та періодично 100% жінок та чоловіків впродовж останніх 3 років. Наявність понад двох статевих партнерів мали 100% обстежуваних за останні три роки. Займалися непрофесійним спортом 51,7% жінок та 53,3% чоловіків.

Показники клінічного перебігу вагітності у групі І і групі ІІ мали достовірну різницю ($p < 0,05$) відповідно: ранній токсикоз (легкого, середнього, важкого ступеня) - 16,7% і 36,7%; синдром загрози раннього викидня - 3,3% і 36,3%; аборт, що не відбувся - 0% і 3,3%; мимовільний викидень - 0% і 6,7%; синдром загрози пізнього викидня - 0% і 36,7%; пізній викидень - 0% і 3,3%; первинна плацентарна недостатність - 0% і 16,7%; вторинна дисфункція плаценти - 0% і 36,7%; антенатальний дистрес плода - 0% і 36,7%; передчасні пологи - 0% і 3,3%; плацентарна недостатність і синдром затримки росту плода (СЗРП) - 0% і 3,3%; ускладнення в пологах: гіпотонічна кровотеча - 0% і 6,7%; інтранатальний дистрес плода - 0% і 13,3%.

Вивчено вміст фолієвої кислоти в крові обстежуваних. Фолієва кислота, як водорозчинний вітамін, приймає участь в обміні одновуглеводних сполук, у синтезі нуклеїнових кислот, впливає на гемопоез. Добова доза складає 400 мкг. Причина недостатності фолієвої кислоти (вітамін "В9") може бути в неповному розщепленні кон'югованих форм фолієвої кислоти в шлунково-кишковому тракті, недостатністю кобаламіна/аскорбінової кислоти.

За результатами лабораторного первинного обсте-

ження пацієнтів групи І і групи Іа (за 3 місяці до запліднення) вміст фолієвої кислоти у крові був у межах 3,4-11,5 нг/мл та 5,1-12,3 нг/мл відповідно.

Вторинне визначення вмісту фолієвої кислоти у крові жінок групи І і первинне групи ІІ в першому триместрі вагітності показало достовірну різницю результатів. У 73,3% вагітних, які пройшли ПП, вміст фолієвої кислоти був близько верхньої межі норми (17,3-19,1 нг/мл), у 26,7% - в межах 14,7-15,6 нг/мл ($p < 0,05$).

Визначення рівнів фолієвої кислоти в другому (19 тижнів) і третьому (37 тижнів) триместрах показало достовірне зниження показників за групами І і ІІ. У крові жінок групи ІІ вміст фолієвої кислоти в 19 тижнів вагітності склав 8,1-11,5 нг/мл, тоді як у групі І - 15,7-16,3 нг/мл. У третьому триместрі показник групи І залишався ближче верхньої межі норми (14,7-15,2 нг/мл), а у групі ІІ - ближче до нижньої межі норми (6,4-9,2 нг/мл) ($p < 0,05$).

Рівні тіаміну у крові жінок мав різні показники в залежності від загального стану, клінічного перебігу вагітності. Вміст тіаміну у крові вагітних групи ІІ в 36-37 тижнів при анемії І ступеня склав $0,998 \pm 0,05$ мкг/мл, що нижче показника групи І у 3 рази, при гестаційному пієлонефриті - $1,333 \pm 0,06$ мкг/мл, що нижче на 51,9% ($p < 0,05$); при плацентарній недостатності і СЗРП - $1,001 \pm 0,05$ мкг/мл, що на 63,9% нижче групи І ($p < 0,05$).

Визначення вмісту вітамінів у крові, тканинах плацент має практичне значення. Вітаміни за хімічним складом представляють собою низькомолекулярні сполуки різної хімічної природи, що життєво необхідні для фізіологічного перебігу цитратного (окисно-відновного, циклу Кребса) та фолатного (фолієвих кислот) циклів в організмі, регуляції окремих біохімічних і фізіологічних процесів. Так, наприклад, специфічна функція вітамінів групи "В" полягає в тому, що із них утворюються коферменти, простетичні групи ферментів. Останні приймають участь у процесах обміну речовин (енергетичний (тіамін, рибофлавін), біосинтез амінокислот (піридоксин, ціанкобаламін), жирних кислот (пантотенова кислота), пуринових і пірамідінових основ (фолієва кислота). Кожний із вітамінів має свій специфічний фермент. Порушення перетворення вітамінів в активні форми (коферменти, простетичні групи) може бути при вродженому або набутому дефекті біосинтезу одного із специфічних білків, що веде до повної або часткової вітамінної недостатності. Так, при вродженому дефекті дігідрофолатредуктази, що перетворює фолієву кислоту в її коферментну форму - тетрагідрофолієва кислота, фолієва кислота не всмоктується в організмі і не виконує свою роль, що клінічно проявляється анемією та іншою патологією [1].

Результат визначення алелей гена ферменту фолатного циклу не мав достовірної різниці між групами жінок і чоловіків: поліморфізм MTHFR по алелі Т був виявлений у 16(26,7%) спостережень: гомозиготний - у 6(10,0%), гетерозиготний - у 10(16,7%); серед чоловіків

відповідно - 7(23,3%), 2(6,7%), 5(16,7%).

Активність окислювально-відновних ферментів цитратного циклу впливає на цілу низку окислювально-відновних процесів у біологічних рідинах і тканинах організмів матері і плода.

Активність ферментів (ПВДГ, ЛДГ, СДГ) енергетичного обміну у крові вагітних у третьому (36-37 тижнів) триместрі, що отримували запропоновану профілактику, була збільшена: на 8% - ПВДГ, на 12,3% - СДГ та знижена на 10,7% - ЛДГ порівняно з показниками групи II. При СЗРП було зниження активності ПВДГ на 11,4%, СДГ - на 8,2% та підвищення ЛДГ на 18,9%. У тканинах плацент плодів жінок з СЗРП (групи II) була знижена активність ПВДГ на 48,8%, СДГ на 28,0% ($p < 0,05$).

У тканинах хоріона ембріона раннього викидня, аборт, що не відбувся макроскопічно виявлено дрібно-середковану анемію тканин, наявність поодиноких ішемічних інфарктів, багаточисельні петрифікати; гістологічно виявлено виразні гемодинамічні порушення у вигляді нерівномірного повнокрів'я судин ворсин більше у центральній частині, фібриноід у міжворсинчастому просторі з фіброзом строми, ділянками петрифікації, потовщення стінок судин, облітерація їх просвіту, пониження васкуляризації термінальних ворсин, поля аваскулярних ворсин, ділянки незрілих термінальних ворсин. Морфологічна картина плаценти плодів з СЗРП макроскопічно характеризувалась наявністю великої кількості осередків петрифікатів, анемічних ділянок, ішемічних інфарктів по периферії. Мікроскопічно виявлено гіповаскулярні ворсини, дифузну і осередковану анемію, порушення дозрівання ворсин хоріона.

Гемодинамічні порушення проявляються в дифузній або осередкованій анемії, наявності ішемічних інфарктів, порушенні дозрівання ворсин хоріона та їх васкуляризації, що призводить до розвитку первинної плацентарної недостатності, дисфункції плаценти. При клінічно обтяженому перебігу вагітності відбувається складна перебудова функціональної морфології плаценти, яка носить динамічний характер і відбиває ступінь дезорганізації структурних елементів плаценти, рівень спроможності компенсаторно-приспосувальних про-

цесів.

Ефективність запропонованого алгоритму полягала у достовірно зниженій частоті та тяжкості ($p < 0,05$) гестаційних ускладнень у групі I відносно групи II: ранній токсикоз (легкого, середнього, важкого ступеня) - на 20,0%; синдром загрози раннього викидня - на 33,0%; аборт, що не відбувся - на 3,3%; мимовільний викидень - на 6,7%; синдром загрози пізнього викидня - на 36,7%; пізній викидень - на 3,3%; первинна плацентарна недостатність - на 16,7%; вторинна дисфункція плаценти - на 36,7%; антенатальний дистрес плода - на 36,7%; передчасні пологи - на 3,3%; плацентарна недостатність і СЗРП - на 3,3%; ускладнення в пологах: гіпотонічна кровотеча - на 6,7%; інтранатальний дистрес плода - на 13,3%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Профілактику гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі вроджених вад розвитку, доцільно розпочинати не менш ніж за 3-4 місяці до запліднення, що дає можливість оцінити преморбідний фон організмів майбутніх батьків, визначити та провести патогенетично обґрунтовану диференційовану індивідуалізовану комплексну етапну повноцінну корекцію порушень метаболічних процесів, враховуючи можливе спадкове порушення активності специфічних ферментів.

2. Ефективність прекоцепційної профілактики гестаційних ускладнень залежить як від своєчасної оцінки вихідного стану організму майбутніх батьків, так і корекції вмісту вітамінів в організмі, що сприяє стабілізації окисно-відновних процесів, фолатного циклу, збалансованому обміну макро-, мікроелементів під контролем вихідного та динаміці спостереження рівнів указаних речовин. Найбільш сучасним препаратом вибору для корекції вмісту вітамінів, макро-, мікроелементів, амінокислот є вітамінний комплекс Наталкер I-II.

Перспективами подальших розробок буде визначення вмісту фолатів в еритроцитах крові матері, новонародженої дитини.

Список посилань

1. Баранов, В. С. (Ред.). (2009). *Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины*. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л. Взято с <http://www.booksmed.com/mikrobiologiya/2987-geneticheskij-pasport-osnova-individualnoy-i-prediktivnoy-mediciny-baranov.html>.
2. Міщенко, В. П. (1998). *Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної ситуації (діагностика, профілактика та лікування)*. (Дис. докт. мед. наук). Одеський державний медичний університет, Одеса. Взято з <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/37420.html>.
3. Міщенко, В. П., Руденко, І. В., Запорожченко, М.Б. & Лавриненко, Г. Л. (2017). Особливості прегравідарної підготовки жінок різних національностей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1 (19), 105-110. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2017_1_24.

4. Руденко, І. В. (2010). *Прогнозування та профілактика природжених вад розвитку у дітей у сучасних екологічних умовах*. (Дис. докт. мед. наук). Одеський державний медичний університет, Одеса.

References

1. Baranov, V. S. (Red.). (2009). *Geneticheskij pasport - osnova individualnoj i prediktivnoj mediciny*. [The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. Sankt-Peterburg: Izd-vo N-L - St. Petersburg: Publishing House of N-L. Retrieved from <http://www.booksmed.com/mikrobiologiya/2987-geneticheskij-pasport-osnova-individualnoy-i-prediktivnoy-mediciny-baranov.html>.
2. Mishchenko, V. P. (1998). *Platsentarna nedostatnist v umovakh suchasnoj ekolohichnoj situatsii (diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia)*. [Placental insufficiency in the conditions of a

modern ecological situation (diagnostics, prevention and treatment)]. (Dys. dokt. med. nauk). Odeskyi derzhavnyi medychnyi universytet, Odesa - Odessa State Medical University, Odesa. Retrieved from <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/37420.html>.

3. Mishchenko, V. P., Rudenko, I. V., Zaporozhchenko, M.B. & Lavrynenko, H. L. (2017). Osoblyvosti prehravidarnoi pidhotovky zhinok riznykh natsionalnostei. [Peculiarities of pre-glad preparation of women of different nationalities]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii - Actual*

questions of pediatrics, obstetrics and gynecology, 1 (19), 105-110. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2017_1_24.

4. Rudenko, I. V. (2010). *Prohnozuvannia ta profilaktyka pryrodzhennykh vad rozvytku u ditei u suchasnykh ekolohichnykh umovakh. [Prediction and prevention of birth defects in children in modern environmental conditions]*. (Dys. dokt. med. nauk). Odeskyi derzhavnyi medychnyi universytet, Odesa - Odessa State Medical University, Odesa.

Мищенко В.П., Руденко І.В., Голубенко М.Ю., Стамова Н.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТОВ

Резюме. Преконцепционная профилактика является составляющей предиктивной медицины, предупреждает возникновение гестационных осложнений, перинатальной патологии, в том числе врожденных пороков развития (ВПР). Обследовано 30 пациенток и их мужей, которые прошли прекоцепционную подготовку (ПП) за 3 месяца до оплодотворения и 30 беременных женщин, обратившихся для постановки на диспансерный учет. Профилактику гестационных осложнений, перинатальной патологии, в том числе ВПР целесообразно начинать не менее чем за 3 - 4 месяца до оплодотворения. Такой подход дает возможность оценить преморбидный фон организмов будущих родителей, определить и провести патогенетически обоснованную дифференцированную индивидуализированную комплексную этапную полноценную коррекцию дисбаланса метаболических процессов, учитывая возможное наследственное нарушение активности специфических ферментов. Эффективность ПП гестационных осложнений зависит как от своевременной оценки исходного состояния организма будущих родителей, так и коррекции содержания витаминов в организме, что способствует стабилизации окислительно-восстановительных процессов, фолатного цикла, сбалансированному обмену макро-, микроэлементов под контролем исходного и динамике наблюдения уровней указанных веществ. Наиболее современным препаратом выбора для коррекции содержания витаминов, макро-, микроэлементов, аминокислот является витаминный комплекс Наталкер I - II.

Ключевые слова: Преконцепционная профилактика, гестационные осложнения, фолаты.

Mishchenko V.P., Rudenko I.V., Golubenko M.Yu., Stamova N.A.

EFFECTIVENESS OF PRECONCEPTIONAL PREVENTION OF GESTATIONAL COMPLICATIONS BY USING FOLATES

Annotation. Preconceptional prophylaxis is a component of medicine, prevents occurrence of gestational complications, perinatal pathology, including congenital malformations. 30 patients and their husbands were examined who underwent preconception training 3 months prior to fertilization and 30 women without preconception training were examined. Preventing gestational complications, perinatal pathology, including congenital malformations, is advisable to begin at least 3 to 4 months before fertilization. This makes it possible to evaluate the premorbid background of the organisms of future parents, to determine and conduct a pathogenetically substantiated differentiated individualized complex stage full-fledged correction of metabolic disorders, taking into account the possible hereditary disruption of the activity of specific enzymes. The effectiveness of preconception prophylaxis of gestational complications depends both on the timely evaluation of the initial state of the organism of future parents and on the correction of the vitamin content in the body, which contributes to the stabilization of oxidation-reduction processes, folate cycle, balanced exchange of macro- and microelements under the control of the initial and the dynamics of monitoring the levels of these substances. The most modern drug of choice for the correction of the content of vitamins, macro-, microelements, amino acids is the vitamin complex Natalker I-II.

Keywords: preconception prevention, gestational complications, folates.
