

УДК 618.36-008-085.356:577.164.17]-084  
DOI 10.11603/24116-4944.2018.1.8794

©В. П. Міщенко, І. В. Руденко, М. Ю. Голубенко, К. П. Тумасян

Одеський національний медичний університет

## ПРОФІЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛАТІВ

**Мета дослідження** – знизити частоту плацентарної дисфункції шляхом застосування фолатів до вагітності та за триместрами гестації.

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок репродуктивного віку, які приймали вітамінний мікроелементний амінокислотний комплекс Наталкер II та стандартну прегравідарну підготовку. Визначали вміст фолієвої кислоти, алелі (гомозиготні, гетерозиготні) гена ферменту фолатного циклу MTHFR (метилентетрагідрофолатредуктази), проводили аналіз перебігу вагітності за триместрами гестації, морфологічно, -гістологічно досліджували плаценти плодів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** До запліднення показники фолієвої кислоти в межах референтних величин у групі I склали 100,0 %, у групі II – 76,7 %. Рівень фолієвої кислоти змінювався за триместрами гестації: у III триместрі референтні величини були у 100,0 % вагітних групи I і у 43,3 % – групи II. Поєднаний поліморфізм гена MTHFR був у 63,3 % жінок. Гестаційні ускладнення достовірно переважали у жінок групи II. За даними морфологічного, -гістологічного дослідження, в тканинах плацент плодів жінок групи I виявлено виразний розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій, у групі II – знижений.

**Висновок.** Прийом вітамінного мікроелементного амінокислотного комплексу Наталкер II на етапі преекспозиційної підготовки впродовж 3 місяців та Наталкер I до 12 тижнів вагітності, Наталкер II з 13 тижнів до терміну пологів підтверджує його ефективність.

**Ключові слова:** профілактика; плацентарна дисфункція; фолати.

### ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТОВ

**Цель исследования** – снизить частоту плацентарной дисфункции путем применения фолатов до беременности и по триместрам гестации.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста, принимавших витаминный микроэлементный аминокислотный комплекс Наталкер II и стандартную прегравидарную подготовку. Определяли содержание фолиевой кислоты, аллели (гомозиготные, гетерозиготные) гена фермента фолатного цикла MTHFR, проводили анализ течения беременности по триместрам гестации, выполняли морфологические, -гистологические исследования плацент плодов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** На этапе подготовки к беременности показатели фолиевой кислоты в рамках референтных величин в группе I составили 100,0 %, в группе II – 76,7 %. Уровень фолиевой кислоты изменялся по триместрам гестации: в III триместре референтные величины были в 100,0 % беременных группы I и в 43,3 % – группы II. Полиморфизм (гомозиготный, гетерозиготный) гена MTHFR был у 63,3 % обследованных женщин. Гестационные осложнения преобладали у женщин группы II. По данным морфологического исследования, в тканях плацент плодов женщин группы I выявлены компенсаторно-приспособительные реакции, группы II – снижены.

**Вывод.** Прием витаминного микроэлементного аминокислотного комплекса Наталкер II на этапе преекспозиционной подготовки в течение 3 месяцев и Наталкер I до 12 недель беременности, Наталкер II с 13 недель до срока родов подтверждает его эффективность.

**Ключевые слова:** профилактика; плацентарная дисфункция; фолаты.

### PREVENTION OF PLACENTARY DYSFUNCTION BY USE OF FOLATS

**The aim of the study** – to reduce the frequency of placental dysfunction by using folates prior to pregnancy and by trimester of gestation.

**Materials and Methods.** We examined 60 women of reproductive age who took the vitamin-microelemental-amino acid complex of Natalker II and standard pregravid preparation. The content of folic acid, the alleles of the enzyme gene of the folate cycle of methylenetetrahydrofolate reductase was determined, the analysis of the course of gestation was carried out, the placenta was examined.

**Results and Discussion.** For fertilization, normal folate values in group I were 100.0 %, in group II – 76.7 %. The normal folate level in the third trimester in group I was 100.0 %, in group II – 43.3 %. Polymorphism of the gene methylenetetrahydrofolate reductase was in 63.3 % of women. Gestational complications significantly prevailed in group II. The expressive development of adaptive and compensatory processes was revealed in placentas of women of group I. Compensatory-adaptive reactions in the placenta of women of group II were absent, or decreased.

**Conclusions.** The intake of the vitamin and microelemental amino acid complex of Natalker II at the stage of preconception preparation for 3 months and Natalker I to 12 weeks of pregnancy and Natalker II from 13 weeks before the term of labor confirms its effectiveness.

**Key words:** prevention; placental dysfunction; folates.

**ВСТУП.** Плацентарна дисфункція (ПД) – це нозологічна форма гінекологічно-акушерської патології (Інші плацентарні порушення), що має шифр О43.8 за МКХ-10. Згідно з МКХ-10 (2006), є стан «плацентарна недостатність»

за шифром ОЗ6.5 (Недостатній ріст плода, що потребує медичної допомоги матері: «мала маса для терміну», плацентарна недостатність, «малий зріст для терміну») [3].

За останні десятиріччя частота ПД, затримки росту плода і плацентарної недостатності (ПН) не лише не має тенденції до зниження, але і зростає в усіх країнах світу [2].

З акушерської точки зору, ПД – це гестаційне ускладнення поліфакторної етіології, що має тяжкі наслідки для організму матері, плода та може бути як причиною, так і реалізацією ускладненого перебігу вагітності та соматичної патології [1]. Незважаючи на етіологічну багатифакторність у виникненні ПД, ПН патогенез полягає у порушенні децидуальної перфузії, ферментативної недостатності децидуальної тканини [1]. Відбуваються структурно-функціональні зміни плаценти, підсилення варіабельності ядер симпластотрофобласта, тенденції до зменшення кількості дрібних ворсинок хоріона, зниження інтенсивності васкуляризації, інволютивних змін, процесів імплантації, плацентації, плацентарної гемоциркуляції, циркуляторних уражень плаценти тощо [2].

Реакції судин термінальних ворсинок мають компенсаторні резерви, при їх виснаженні відсутні можливості розвитку додаткової судинної сітки, що є початком інволютивно-дистрофічних змін (патологічною зрілістю хоріона, осередками ішемії, інфарктів (апоплексії), патологічним вапнуванням, вільозитами, базальним децидуїтом тощо) та формуванням ПН і затримки росту плода, антенатальної втрати плода, передчасним відшаруванням нормально та низько розташованої плаценти [1].

Клінічно ПД проявляється патологічним перебігом вагітності, переважно загрозою раннього, пізнього викидня, передчасних пологів. За даними УЗД ПД, ПН проявляються гіпотрофією, гіпоплазією, гіпертрофією, «передчасною зрілістю» плаценти, в тому числі виразними частками (котиледонами), порушенням кровотоку в спіральних, термінальних судинах, зниженням показника індексу резистентності та пульсового індексу маткових судин). Лабораторно порушення функцій плаценти підтверджується дисбалансом вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітної відповідно до конкретного терміну [3].

Порушення дихальної, трофічної функцій плаценти негативно позначаються на стані плода і клінічно проявляються антенатальним дистресом, затримкою росту плода, невідповідністю маси плода терміну гестації, антенатальною загибеллю [1].

Вищезазначені процеси потребують своєчасної профілактики, яка має починатись задовго до імплантації заплідненої яйцеклітини. Вважаємо, що розвиток органічних і функціональних змін у «гестаційному органі» тісно пов'язаний із вихідним станом гомеостазу організму жінки до вагітності.

Серед численних профілактичних заходів ПД виділяємо профілактику вітамінної недостатності всього організму та ферментативної недостатності децидуальної тканини, порушень децидуальної перфузії, судинної патології.

Загальновідомі знання про значення ролі фолієвої кислоти, безпосередньо фолатів, вітамінів групи «В», як складових ферментів, коферментів, у метаболічних, окисно-відновних, амінокислотних (метіонін, гомоцистеїн)

процесах спонукали до визначення мети і завдань наукового дослідження.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – знизити частоту плацентарної дисфункції шляхом застосування фолатів до вагітності та за триместрами гестації.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 60 жінок репродуктивного віку ((24±1,5) року) із числа мешканок міста Одеси на етапі підготовки до вагітності, яких було виділено шляхом випадкової вибірки і які були розділені на 2 групи: група I – 30 пацієнток, які приймали вітамінний мікроелементний амінокислотний комплекс Наталкер II у дозі 1 таблетка і 1 капсула 1 раз на день упродовж 3 місяців, група II – 30 пацієнток, які приймали терапію стандартної прегравідарної підготовки.

Всі жінки пройшли обстеження згідно з нині діючим наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Додатково визначали вміст фолієвої кислоти в сироватці крові імунохемилюмінесцентним методом за 1 місяць (група 2) та за 3 місяці (група 1) до запліднення і за триместрами гестації. Одноразово визначали алелі (гомозиготні, гетерозиготні) гена ферменту фолатного циклу MTHFR методом ПЛР. Гормональний статус вагітних вивчали шляхом визначення в сироватці крові рівня концентрацій гормонів фетоплацентарного комплексу імуноферментним аналізом за допомогою тест-систем фірм DRG, Bioserv (Німеччина), Roche Diagnostics (Швейцарія). Ультразвукове дослідження (плацентографія, плацентометрія, доплерометрія) проводили на ультразвуковому апараті фірми Toshiba-Aplio MX, модель SSA-780 A, режими 2D; M-режим. Датчики: PVT-375, PVT-661VT. У CDI-режимі (кольорова доплерографія) вивчали показники кровотоку матки. Морфологічне дослідження посліду виконували в лабораторії гістоморфологічного аналізу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За даними результатів визначення вмісту фолієвої кислоти в сироватці крові (референтні значення – 4,6–18,7 нг/мл) 30 жінок групи I за 3 місяці до запліднення, показники фолієвої кислоти склали: у 5 (16,7 %) випадках – нижче норми, у 6 (20 %) – на нижній межі норми, у 19 (63,3 %) були референтні величини. Ідентичні показники 30 жінок групи 2 за 1 місяць до запліднення не мали достовірної різниці з групою 1 і склали: у 6 (20 %) – нижче норми, у 7 (23,3 %) – на нижній межі норми, у 17 (56,7 %) – референтні величини. Через 3 місяці прийому запропонованого вітамінного мікроелементного амінокислотного комплексу Наталкер II і 1 місяця стандартної прегравідарної підготовки показники рівня фолієвої кислоти мали достовірну різницю між групою I і групою II: 0 % і 3 (10 %) – нижче норми, 0 % і 4 (13,3 %) – на нижній межі норми, 22 (73,3 %) і 18 (60 %) – референтні величини, 8 (26,7 %) і 5 (16,7 %) – на верхній межі норми ( $p < 0,05$ ).

Поєднаний поліморфізм (гомозиготний та гетерозиготний) гена ферменту фолатного циклу MTHFR був у 38 (63,3 %) від загальної кількості обстежених жінок: 18 (60,0 %) – у групі I та 20 (66,7 %) – у групі II – різниці не достовірні ( $p > 0,05$ ).

Визначення вмісту фолієвої кислоти в сироватці крові вагітних за триместрами гестації показало суттєву різницю результатів (табл.).

У групі I у I триместрі рівня фолієвої кислоти нижче норми та на нижній межі норми не було, у групі II – 33,3 %.

Таблиця. Результати дослідження фолієвої кислоти у сироватці крові вагітних (референтні величини 4,6–18,7 нг/мл)

Групи	Вміст фолієвої кислоти									
	нижче норми		нижня межа норми		референтні величини		верхня межа		вище норми	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Триместр I										
I, n-30	0	0	0	0	22	73,3	7	23,3*	1	3,3
II, n-30	4	13,3	6	20	19	63,3	1	3,3	0	0
Триместр II										
I, n-30	0	0	0	0	24	80,0	6	20,0*	0	0
II, n-30	6	20,0	8	26,7	16	53,3	0	0	0	0
Триместр III										
I, n-30	0	0	0	0	27	90,0*	3	10,0*	0	0
II, n-30	7	23,3	10	33,3	13	43,3	0	0	0	0

Примітка. \* –  $p < 0,05$  по відношенню до групи 1.

Референтні величини, верхня межа норми та рівні вище норми в групі I склали 100 %, у групі II – 66,6 %.

Протягом гестації у групі II рівень фолієвої кислоти знижувався і у III триместрі частота референтних величин складала 43,3 %, а нижче норми та на нижній межі норми – 56,7 %. Водночас у групі I частота нормальних показників вмісту фолієвої кислоти у III триместрі складала 100,0 % ( $p < 0,05$ ).

Вивчення структури ускладнень клінічного перебігу вагітності показало, що достовірно переважали гестаційні ускладнення у пацієток групи II. У I триместрі вони склали 13,3 %, у II – 26,7 % (загроза викидня), у III – 13,3 % (загроза передчасних пологів), а у групі I цих ускладнень не було. У другому і третьому триместрах у групі II достовірно переважали ПД (26,7 %; 36,7 %), гестаційна анемія (в I, II, III триместрах – 6,7 %, 13,3 %, 33,3 % відповідно). У III триместрі синдром затримки росту плода (СЗРП), ПН, низька плацентажія у групі II склали по 6,7 %.

Морфологічні дослідження 30 плацент плодів від термінових пологів жінок групи I, які приймали до вагітності впродовж 3 місяців вітамінний мікроелементний амінокислотний комплекс Наталкер II, упродовж вагітності Наталкер I, II, макроскопічно виявили помірно виразне кровонаповнення материнської частини плаценти й невеликі петрифікати у крайовій частині в окремих спостереженнях. Мікроскопічно виявлено виразний розвиток пристосувальних і компенсаторних процесів.

При морфологічному дослідженні 2 плацент плодів жінок групи II від ускладненої вагітності СЗРП і ПН, 11 плацент плодів жінок, вагітність у яких перебігала на фоні ПД, макроскопічно виявлено великі кількості осередків петрифікатів, анемічні тканини, у товщі крайової ділянки ішемічні інфаркти. Мікроскопічно визначали хаотично розміщені мілкі ворсини з різко склерозованою стромой, наявністю у них сполучнотканинних елементів, відсутністю судин, поодинокі судини, гіповаскулярні зони. Гемодинамічні порушення проявлялися у дифузійній чи осередковій анемії, ішемічних інфарктах, порушенні дозрівання хоріона, васкуляризації. Компенсаторно-пристосувальні реакції були відсутні або знижені.

Отже, проведене дослідження підтверджує ефективність проведеної терапії жінкам групи I (прийом вітамінного мікроелементного амінокислотного комплексу Наталкер II на етапі прекоцепційної підготовки впродовж 3 місяців та Наталкер I до 12 тижнів вагітності і Наталкер II з 13 тижнів до терміну пологів).

Наявність поліморфних алелей гена MTHFR (гена метаболізму фолієвої кислоти, вітаміну B<sub>12</sub>) може свідчити про порушення фолатного циклу (фолієвої кислоти). «Фолієві кислоти чи фолати» виконують функції коферменту в обміні ряду амінокислот, у тому числі і метіоніну за участі відповідних ферментів (5-метилтетрагідрофолат, дигідрофолатредуктаза), гомоцистеїну. При наявності поліморфних алелей вказаного гена синтетична фолієва кислота може не засвоюватись в організмі. Єдина форма вітаміну B<sub>9</sub> – L-метилфолат володіє біологічною активністю і спроможна брати участь у синтезі ДНК, реплікації клітин.

**ВИСНОВКИ.** 1. Визначення вмісту фолієвої кислоти у крові жінок до та під час вагітності сприяє нормалізації її рівня з метою своєчасної корекції метаболічних процесів та запобігання виникненню плацентарної дисфункції, плацентарної недостатності з синдромом затримки росту плода.

2. Рівень фолієвої кислоти знижений, на нижній межі норми є показанням до визначення наявності поліморфізму гена ферменту метаболізму фолієвої кислоти – метилтетрагідрофолатредуктази.

3. Враховуючи високу (понад 60 %) частоту поліморфізму гена фолатного циклу у популяції і за матеріалами роботи, майбутнім батькам (жінка, чоловік) доцільно призначати сучасний вітамінний мікроелементний амінокислотний комплекс Наталкер II на етапі підготовки до вагітності впродовж 3–4 місяців та вагітній за триместрами гестації Наталкер I, II.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективами подальших розробок буде визначення вмісту фолієвої кислоти в еритроцитах крові матері, новонародженої дитини.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 1200 с.

2. Недзьведь М. К. Патологическая анатомия : учебное пособие / М. К. Недзьведь, Е. Черствый. – Минск : Выш. шк., 2011. – 640 с.

3. Міщенко В. П. Плацентарна недостатність у сучасній екологічній ситуації (діагностика, профілактика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / В. П. Міщенко. – Одеса, 1998. – 32 с.

### REFERENCES

1. Aylamazyan, E.K., Kulakov, V.I., Radzinskiy, V.E., & Savelyeva, G.M. (2013). *Akusherstvo: natsionalnoye rukovodstvo [Obstetrics: national leadership]*. Moscow: GEOTAR [in Russian].

2. Nedzved, M.K., & Cherstvyy, E. (2011). *Patologicheskaya anatomiya: uchebnoye posobiye [Pathological anatomy: a textbook]*. Minsk: Vysh. shk. [in Russian].

3. Mishchenko, V.P. (1998). *Platsentarnaya nedostatocnost v sovremennoy ekologicheskoy situatsii (diagnostika, profilaktika i lecheniye) [Placental insufficiency in the current ecological situation (diagnosis, prevention and treatment)]*. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Odesa [in Russian].

Отримано 12.01.18