

Н.Е. КАН, З.В. ХАЧАТРЯН, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.А. ЛОМОВА, А.Е. ДОННИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

ПРИМЕНЕНИЕ ФОЛАТОВ

В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования: обоснование применения фолатов в профилактике задержки роста плода на основании определения полиморфизма генов MTHFR. **Материал и методы:** В исследование были включены 200 пациенток (случай-контроль). В I (основную) группу включены 100 пациенток с задержкой роста плода (ЗРП), во II (контрольную) группу включены 100 условно здоровых пациенток. Подробно изучены особенности анамнеза, исходной клинической характеристики, течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с плацентарной недостаточностью, проанализированы особенности течения раннего неонатального периода. На II этапе был изучен полиморфизм генов MMP2, MMP3, MMP9, MTHFR и определена их зависимость с развитием ЗРП. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows». **Результаты:** К клиническим факторам риска развития ЗРП относятся: хронический пиелонефрит, миопия средней степени, варикозное расширение вен, угроза прерывания беременности, ретрохориальная гематома (по данным УЗИ) в I триместре гестации, анемия. Наряду с клиническими, факторами риска ЗРП выступает носительство полиморфизма гена MTGFR (677 C>T), что обосновывает его определение у пациенток группы риска. **Заключение:** Полученные данные позволяют использовать определение полиморфизма MTHFR в качестве предиктора плацентарных нарушений в период беременности и своевременно на этапе прегравидарной подготовки начать прием препаратов фолиевой кислоты. Витаминно-минеральный комплекс фембион 1 зарекомендовал себя как эффективное средство, которое подходит женщинам в период подготовки к беременности и в I триместре гестации, способствуя снижению риска формирования пороков развития плода и эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушением метаболизма фолиевой кислоты.

Ключевые слова: задержка развития плода, полиморфизм MTHFR, фолиевая кислота, предиктор.

N.E. KAN, Z.V. KHACHATRYAN, V.L. TYUTYUNNIK, N.A. LOMOVA, A.E. DONNIKOV

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

THE USE OF FOLATES FOR THE PREVENTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION DURING PREGNANCY

Purpose of the study: Rational for the use of folates for the prevention of fetal growth restriction on the basis of the identification of a MTHFR polymorphism. **Material and methods:** 200 patients (case-control) were enrolled in the study. The (main) group I included 100 patients with fetal growth restriction (FGR), the (control) group II included 100 conditionally healthy patients. The features of the anamnesis, the initial clinical characteristics, the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in patients with placental insufficiency were studied in detail, and the features of the early neonatal period were analysed comprehensively. At the second stage, the polymorphism of the MMP2, MMP3, MMP9, and MTHFR genes was studied and their dependence with the development of the FGR was established. Statistical processing of the results was carried out on a personal computer using the SPSS Statistics 17.0 for Windows software package. **Results:** The clinical risk factors for the development of FGR include: chronic pyelonephritis, medium degree myopia, varicose veins, threat of abortion, ultrasound-detected subchorionic hemorrhage in the I trimester of gestation, anemia. Along with clinical risk factors for ZRP, the carriage of MTGFR (677 C>T) polymorphism is also considered, which justifies its identification in patients at risk. **Conclusion:** The data obtained make it possible to use the identification of MTHFR polymorphism as a predictor of placental abnormalities during pregnancy and to start taking folic acid supplements at the preconception stage in good time. Femibion 1 vitamin-mineral complex has proved to be an effective product that is suitable for women in the period of preparation for pregnancy and in the first trimester of gestation, reducing the risk of fetal malformations and endothelial dysfunction caused by a violation of folic acid metabolism.

Keywords: fetal growth restriction, MTHFR polymorphism, folic acid, predictor.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка развития плода (ЗРП) является одной из актуальных проблем современного акушерства в связи с неблагоприятными исходами для плода и новорожденного, высоким риском ранней неонатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности.

Отсутствие эффективных методов лечения ЗРП обосновывает разработку различных подходов к профилактике данной проблемы. С этой целью на сегодняшний день применяются различные препараты, направленные на улучшение реологических свойств крови, такие как дезагреганты, антикоагулянты, вазодилататоры, антигипоксанты, а также комплексное использование микронутриентов [1, 2].

Фолиевая кислота – один из самых изученных микронутриентов, имеющий прямое отношение к профилактике ЗРП, плацентарных нарушений, врожденных пороков развития. Витамин В9 необходим для предотвращения анемии у беременных и дефектов развития плода, в том числе развития дефектов нервной трубки (ДНТ) через свое влияние на рост и дифференциацию клеток [3, 4].

Влияя на метилирование ДНК, фолиевая кислота играет важную роль в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей, клетки которых активно делятся и дифференцируются (кровь, эпителий). Адекватное поступление в организм фолиевой кислотой и фолатов обеспечивает физиологическое деление и нормальный рост клеток. При недостатке фолатов замедляется рост клеток, возникает анемия и замедляется заживление ран [4, 5].

Роль препаратов фолиевой кислоты в снижении риска ДНТ плода была многократно доказана в многочисленных клинических исследованиях [5]. Как у женщин, так и мужчин препараты фолиевой кислоты способствуют преодолению гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия является одним из наиболее важных факторов сердечно-сосудистого риска [6]. Как известно, основным физиологическим эффектом Т-варианта полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C>T является снижение уровней эндогенных фолатов и повышения уровней гомоцистеина. Фермент MTHFR играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты и синтеза ДНК, обеспечивая превращение аминокислоты гомоцистеин в метионин. Снижение уровня активности фермента MTHFR приводит к накоплению гомоцистеина в плазме и отложению гомоцистеина на эндотелии сосудов [7].

Клиническими проявлениями мутации (MTHFR) являются:

- Гипергомоцистеинемия – одна из причин эндотелиальной дисфункции беременных, проявляющаяся поздним токсикозом и другими осложнениями – отслойкой плаценты, задержкой роста плода.
- Формирование врожденных пороков развития нервной системы.
- Прямое токсическое действие гомоцистеина на плод.
- Высокий риск незаращения нервной трубки плода при TT-генотипе.
- При сочетании с мутацией фактора V риск венозных тромбозов увеличивается в десятки раз.

Особый интерес представляет своевременное выявление женщин группы повышенного риска акушерских осложнений, обусловленное генетической предрасположенностью к нарушению метаболизма фолиевой кислоты с последующей коррекцией дефицита фолатов.

Целью исследования явилось обоснование применения фолатов в профилактике задержки роста плода на основании определения полиморфизма гена MTHFR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 200 пациенток (случай-контроль), в две группы по 100 беременных: в I (основную) группу включены пациентки с ЗРП, во II (контрольную) группу включены 100 условно здоровых пациенток без ЗРП.

Критериями включения являлись:

- возраст от 18 до 45 лет,
- срок беременности 37–40 недель.

Критерии исключения:

- острые инфекционные заболевания,
- острые или обострение хронических воспалительных заболеваний во время беременности,
- тяжелая экстрагенитальная патология.

Подробно изучены особенности анамнеза, исходной клинической характеристики, течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с плацентарной недостаточностью, проанализированы особенности течения раннего неонатального периода.

На II этапе были изучены полиморфизм генов MMP2, MMP3, MMP9, MTHFR и определена их зависи-

мость с развитием плацентарной недостаточности. Выделение ДНК проводили по методу Higuchi с некоторыми модификациями. Определение замен одиночных нуклеотидов проводили модифицированным методом «примыкающих проб», используя оригинальные олигонуклеотиды, полимеразную цепную реакцию, определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Все полученные результаты наблюдения и обследования вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного обследования 200 беременных были получены данные об особенностях анамнеза, состоянии здоровья, течении беременности, родов и послеродового периода.

На основании анализа клинической характеристики обследованных беременных была установлена более высокая частота хронического пиелонефрита, миопии и варикозного расширения вен в основной группе.

Течение настоящей беременности в I триместре у пациенток I группы чаще осложнялось ранним токсикозом – 27% (OR = 135; CI = 18,2–1002), ретрохориальной гематомой – 6% (OR = 5,5; CI = 1,12–27,3), угрозой прерывания – 39% и анемией – 9% (OR = 3,73; CI = 1,06–13,1) по сравнению со II группой.

В течение II триместра у пациенток основной группы также чаще отмечалась угроза прерывания – 29% (OR = 4,8; CI = 2,57–8,98), ИЦН в 7% случаев, в связи с чем проводилась хирургическая коррекция.

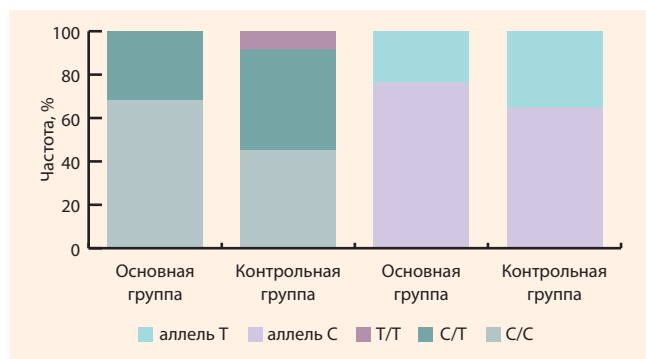
Течение III триместра беременности у пациенток основной группы осложнялось угрозой преждевременных родов – 25% (OR = 3,25; CI = 1,65–6,41), гипоксией плода – 21% (OR = 5,16; CI = 2,43–10,9).

Дети от матерей основной группы имели более низкую оценку при рождении по шкале Апгар, однако данные результаты не имели статистической значимости. В дальнейшем в течение раннего неонатального периода у детей от матерей основной группы чаще отмечались: асфиксия легкой степени – 18% (OR = 2,64; CI = 1,32–5,28) в отличие от детей группы контроля – 5%, эритема – 4% (OR = 6,38; CI = 1,26–32,1) и кровоизлияния в кожу лица – 9% (OR = 3,26; CI = 1,18–9,01).

У всех пациенток были изучены полиморфизмы генов MMP2, MMP3, MMP9, MTHFR.

При изучении генотипа MTHFR (677 C>T) в группе пациенток с ЗРП частота встречаемости генотипа C/C была достоверно выше ($p < 0,05$). Также стоит отметить, что в данной группе генотип A/A не встречался, что повлияло на высокую частоту встречаемости аллеля C. Распределение генотипа MTHFR представлено на рисунке.

Рисунок. Распределение генотипа MTHFR



На основании полученных результатов можно сделать вывод о наличии генетической предрасположенности к ЗРП, обусловленной полиморфизмом генов MTHFR.

По-видимому, полиморфизм данного гена предрасполагает к развитию плацентарных нарушений вследствие недостатка фолиевой кислоты, а следовательно, может быть рекомендовано назначение данного витамина в профилактических целях женщинам, входящим в группу риска.

Данный результат чрезвычайно важен с практической точки зрения, так как позволяет определить группу риска по развитию плацентарной недостаточности и ЗРП на основании проведения молекулярно-генетического исследования с последующей своевременной коррекцией алиментарного дефицита фолатов у данной когорты пациенток.

На сегодняшний день одним из самых эффективных витаминно-минеральных комплексов, которые могут быть назначены при планировании беременности, считается препарат фембион 1.

В состав препарата фембион 1 входит биологически активная форма фолатов метафолин, которая легко усваивается организмом. Метафолин более доступен для организма, чем фолиевая кислота, поэтому незаменим для того,

чтобы обеспечить в организме беременной женщины необходимый уровень фолатов. Метафолин эффективен даже в тех случаях, когда организм женщины по каким-либо причинам не способен полностью преобразовать и усвоить фолиевую кислоту. Препарат выпускается в виде покрытых оболочкой таблеток или капсул в количестве 30 штук, рассчитанных на полноценное его использование на протяжении месяца. Длительность приема препарата должен определять врач. Как правило, препарат назначается во время планирования беременности (примерно за три месяца до планируемого зачатия) и его прием продолжается до окончания I триместра гестации. Дозировка назначается в соответствии с инструкцией или врачом (в соответствии с индивидуальными особенностями организма). Самостоятельно изменять дозировку и/или график приема категорически запрещается, поскольку это может стать причиной гипервитаминоза. Противопоказанием для приема препарата фембион 1 считается только индивидуальная непереносимость (невосприимчивость) любого из его компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют использовать определение полиморфизма MTHFR в качестве предиктора плацентарных нарушений в период беременности и своевременно на этапе прегравидарной подготовки начать прием препаратов фолиевой кислоты.

Адекватная поддержка организма эссенциальными микронутриентами есть необходимое условие для формирования, созревания и защиты здорового плода. Прегравидарная подготовка пары к успешному зачатию включает обязательную коррекцию повсеместно распространенных микронутриентных дефицитов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Степанян А.В. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений. *Гинекология*, 2011, 1: 50–53. / Dobrokhotova YuE, Jobava EM, Stepanyan AV. Rational vitamin therapy in risk groups for obstetric complications. *Gynekeologiya*, 2011, 1: 50–53.
2. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 11: CD004905.
3. Showell MG, Brown J, Clarke J et al. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 8: CD007807.
4. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕД пресс-информ, 2013. 224 с. / Sidelnikova VM. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage. M.: MED Press-Inform, 2013. 224 p.
5. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 517–533.
6. Wang CH, Huang YF. Hyperhomocysteinemia and erectile dysfunction: an update. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2011, 17(11): 1019–1022.
7. Lombardo F, Tsamatropoulos P, Piroli E, Culasso F, Jannini EA, Dondero F, Lenzi A, Gandini L. Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i. *J Sex Med*, 2010, 7(1 Pt 1): 216–23 Epub 2009 Au.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кан Наталья Енкиновна – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Хачатрян Зарине Варужановна – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Тютюнник Виктор Леонидович – д.м.н., заведующий 1-ым акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Ломова Наталья Анатольевна – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Донников Андрей Евгеньевич – к.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.