

Преграavidарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности

Л.В.Ткаченко[✉], Т.И.Костенко, Т.В.Складановская, Е.А.Хомич

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

У женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе преграavidарная подготовка является основным звеном в профилактике ранних репродуктивных потерь. Обследование вне беременности, выявление причин остановки предыдущей гестации, соблюдение врачебных рекомендаций в программе подготовки к зачатию и имплантации – обязательный этап ведения пациенток, перенесших НБ. Периконцепционная профилактика эффективна только при ее начале за 3 мес до зачатия и в ранние сроки развития эмбриона и плода (до 12 нед). Целью проводимого исследования стало усовершенствование профилактических мероприятий на основе выявленных патогенетических механизмов возникновения замершей беременности.

Цель – усовершенствовать особенности преграavidарной подготовки у беременных с НБ в анамнезе на основе выявленных патогенетических механизмов возникновения данной патологии, ее взаимосвязи с фолатным дефицитом.

Материалы и методы. Исследование проводилось в несколько этапов. На I этапе ретроспективно на основании анализа 90 историй болезни зафиксированы предполагаемые факторы риска. На II этапе проводилось выявление достоверных факторов риска и разработка клинико-анамнестических алгоритмов прогнозирования НБ (в 2 группах: основная – 90 беременных с замершей беременностью, контроля – 30 беременных с нормально протекающей беременностью). В группах риска возникновения замершей беременности были предложены методы профилактики данной патологии. Одним из них являлось применение фолатов, а именно витаминно-минерального комплекса до и после зачатия.

Результаты. На основании проведенных исследований подтвержден мультифакторный генез НБ и выявлены основные этиологические факторы возникновения данной патологии. Замирание беременности при аномальном кариотипе происходит достоверно ранее ($6,2 \pm 0,8$ нед), чем при нормальном кариотипе ($8,7 \pm 1,2$ нед). Была установлена корреляционная связь между частотой развития хромосомных аномалий в абортном материале при НБ и уровнем гипергомоцистеинемии с МТНFR677ТТ гетерогенного или гомозиготного носительства, коэффициент корреляции Спирмена равнялся 0,84 – прямая корреляционная связь. В результате проведенного исследования одним из методов преграavidарной подготовки предложено применение фолатов в виде витаминно-минерального комплекса за 16 нед до зачатия и 12 нед после.

Заключение. Выявлена высокая частота МТНFR677ТТ гетерогенного или гомозиготного носительства у женщин с НБ. Применение фолатов в витаминно-минеральном комплексе может являться одним из наиболее эффективных методов в профилактике ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, кариотип, инверсия, дупликация, анеуплоидии, гомоцистеин, МТНFR 677ТТ, гипергомоцистеинемия.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Складановская Т.В., Хомич Е.А. Преграavidарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности. Гинекология. 2018; 20 (4): 45–47. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.45-47

Article

Pregravid preparation as the main method of preventing undeveloped pregnancy

L.V.Tkachenko[✉], T.I.Kostenko, T.V.Skladanovskaya, E.A.Khomich

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

Abstract

How to make a pregravid women with the stood pregnancy in the anamnesis is the key to success in the fight against miscarriage. The testing outside of pregnancy, the identification of reasons for stopping a previous gestation, adherence to medical recommendations in the programme of preparation for future conception and implantation is a required step in the management of women who have had non-developing pregnancy. Periconceptional prevention is effective only at its beginning 3 months before conception and in the early stages of development of the embryo and fetus (12 weeks). The purpose of the study was improvement profilakticheskikh activities based on identified pathogenetic mechanisms of occurrence of missed abortion.

Aim of the study: to perfect the features of pregravid preparation for pregnant with undeveloping pregnancy in anamnesis on the basis of the educed nosotropic mechanisms of origin of this pathology, her intercommunication with a folats deficit.

Materials and methods. Research was conducted in a few stages. On the first stage retrospectively on the basis of analysis 90 hospital charts are educed the supposed risk factors. On the second stage the exposure of reliable risk and development of algorithms of prognostication of undeveloping pregnancy (factors was conducted in 2 groups – basic (90 pregnant with stopping beating pregnancy) and control (30 pregnant with normally aleak pregnancy). The methods of prophylaxis of this pathology offered in high-risk of origin of stopping beating pregnancy groups. One of them was application of folates, namely vitamin-mineral complex before and after conception.

Results. On the basis of undertaken studies multifactor genesis of missed miscarriage was confirmed, and the basic etiologic factors of origin of this pathology are educed. Stopping beating of pregnancy at anomalous karyotype takes place for certain before (6.2 ± 0.8 weeks) what at normal karyotype (8.7 ± 1.2 weeks). Cross-correlation connection was set between frequency of development of chromosomal anomalies and level of homocysteine from МТНFR677ТТ, level correlation of Spirmena equaled 0.84 – direct cross-correlation connection. As a result of undertaken a study one of methods of preparation application of folates offered in a kind vitamin-mineral complex for 16 weeks to conception and 12 weeks after conception.

Conclusion. High-frequency of МТНFR677ТТ of heterogeneous or homozygous carriers educed for women with undeveloping pregnancy. Application of folates is in a vitamin-mineral complex, can be one of the most effective methods in the prophylaxis of early reproductive losses.

Key words: missed miscarriage, karyotype, inversion, duplication, aneuploidy, homocysteine, МТНFR677ТТ.

For citation: Tkachenko L.V., Kostenko T.I., Skladanovskaya T.V., Khomich E.A. Pregravid preparation as the main method of preventing undeveloped pregnancy. Gynecology. 2018; 20 (4): 45–47. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.45-47

В структуре ранних репродуктивных потерь одно из лидирующих мест отводится неразвивающейся беременности (НБ) [1–3]. Каждый день во всем мире регистрируется примерно 7500 спонтанных выкидышей, каждая 5-я желанная беременность в России заканчивается потерей, поэтому данная проблема имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Частота НБ возросла в 6 раз, достигнув 15–20% среди всех спонтанных прерываний, и в настоящее время данный показатель тенденции к снижению не имеет [4].

Одной из ведущих причин НБ ранних сроков принято считать спонтанное прерывание развития эмбриона с хромосомным дисбалансом (генетический фактор). До 80% НБ в I триместре связано с различной геномной патологией родителей и плода [5, 6]. Так, в первые 6–7 нед беременности аномальный кариотип находят в 60–75% случаях цитогенетического исследования абортного материала, в 12–17 нед – 20–25%, 17–28 нед – только в 2–7% случаях [7].

Знание кариотипа является одним из возможных методов профилактики хромосомной патологии у плода при

Форма хромосомной аномалии	Абсолютное число	Аномальный кариотип, %
Несбалансированные структурные перестройки	3	6,7
Трисомия хромосомы 16	6	13,3
Трисомия хромосомы 22	12	26,7
Трисомия хромосомы 7	3	6,7
Моносомия по хромосоме X	6	13,3
Полипloidия	6	13,3
Мозаичные формы анеупloidий	9	20
Всего	45	100

последующей беременности и выбора соответствующей прегравидарной подготовки – комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, результатом которых становится подготовка организма к полноценному зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребенка.

Для профилактики пороков развития у плода придается огромное значение применению фолатов не только во время беременности, но и до ее наступления.

Фолаты, также называемые витамином В₉, необходимы для процесса клеточного деления, и поэтому при дефиците этого микронутриента возникает гипергомоцистеинемия (ГПЦ), нарушается работа многих органов. При недостатке фолатов зачатие крайне неблагоприятно, впоследствии возникают гестационные осложнения, и высока вероятность неблагоприятного перинатального исхода [4, 8, 9–11].

Цель исследования – усовершенствовать особенности прегравидарной подготовки у беременных с НБ в анамнезе на основе выявленных патогенетических механизмов возникновения данной патологии, ее взаимосвязи с фолатным дефицитом.

Материалы и методы

Исследование проводилось в несколько этапов. На I этапе были выявлены основные предполагаемые факторы риска развития НБ на основе ретроспективного анализа 90 историй болезней гинекологических больных с НБ (основная группа). С целью выявления достоверных факторов риска и разработки клинико-анамнестических алгоритмов прогнозирования НБ, выявления групп риска на II этапе исследования проведено детальное изучение в 2 альтернативных группах: основную группу составили 90 беременных, находящихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ ВОКППЦ №2 (основная группа), у которых произошло прерывание беременности по типу неразвивающейся в I триместре, в группу сравнения вошли 30 беременных с нормально протекающей беременностью (группа контроля). При анализе с помощью анкетирования выяснялись предполагаемые факторы развития НБ, проводилось ультразвуковое исследование, абортный материал изучался микроскопом исследовательского уровня Axio Imager Z2 с программным обеспечением для кариотипирования (хромосомного анализа), который позволяет выявлять хромосомную патологию. Хромосомы идентифицировали после дифференцированного окрашивания (QFH-метод), в некоторых случаях для молекулярно-цитогенетической диагностики мозаицизма применяли метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), основанный на использовании хромосомоспецифичных ДНК-проб. Также

осуществлялся анализ содержания гомоцистеина (ГЦ) в крови всех исследуемых женщин.

В группах риска возникновения замершей беременности были предложены методы профилактики данной патологии. Одним из них являлось применение фолатов, а именно витаминно-минерального комплекса (ВМК) до и после зачатия.

Результаты

На основании проведенных исследований подтвержден мультифакторный генез НБ, выявлены основные этиологические факторы возникновения данной патологии. Возраст исследуемых был практически одинаков и равнялся $26 \pm 2,8$ года, из них первобеременных было 50 (55,5% в основной) и 15 женщин (50% в группе сравнения), у повторно беременных имелись случаи замершей беременности в анамнезе: у 16 (17,7%) женщин в основной и 4 (13,3%) – в группе сравнения. В основной группе проводилось цитогенетическое исследование абортного материала в 100% случаях, аномальный кариотип обнаружен у первобеременных в 82%, при повторных беременностях выявляется только в 24% (табл. 1).

Почти в 50% случаев при НБ выявляется трисомия хромосом, на втором месте – анеупloidии. Причем с увеличением возраста матери данная патология только растет. Случаи полипloidии и моносомии X, напротив, уменьшаются с материнским возрастом. Регулярная моносомия X в нашем исследовании была определена в 13,3%, что также соответствует данным литературы [2, 5].

Четко обнаружено преобладание женского пола плодов – 51 (77,2%) случай – по всем хромосомным аномалиям. Замирание беременности при аномальном кариотипе происходит достоверно ранее ($6,2 \pm 0,8$ нед), чем при нормальном кариотипе ($8,7 \pm 1,2$ нед).

В 80% случаев проводился анализ на ГЦ у женщин, при его повышении исследовалось носительство генотипа MTHFR6771T – гетерогенное или гомозиготное.

При исследовании мутация гена MTHFR (мутантный аллель MTHFR677T) выявлена у 32,0% пациенток: у 25,0% – гетерозиготное носительство мутантного гена, 7,0% – гомозиготное. Было проведено изучение взаимосвязи уровня ГЦ крови и мутации гена MTHFR. С учетом референтных значений для данной лаборатории выделена легкая степень ГЦ – от 12 до 15 мкмоль/мл. Средний уровень ГЦ в исследуемой группе составил $10,2 \pm 0,63$ мкмоль/л, повышение выявлено у 35% пациенток. Тяжелая степень ГЦ отмечена у 7%, что соответствовало гомозиготному носительству мутации гена MTHFR. Умеренная степень – у 25% больных, легкая степень диагностирована у 64%. Средний уровень ГЦ у пациенток как со спорадическим выкидышем, так и при привычном невынашивании не превышал нормативных значений ($8,6 \pm 0,49$ и $10,5 \pm 0,92$ мкмоль/мл; $p < 0,05$). Однако ГЦ достоверно чаще встречалась у женщин со спорадическим прерыванием беременности при прочих одинаковых условиях.

Была установлена корреляционная связь между частотой развития хромосомных аномалий в абортном материале при НБ и уровнем ГЦ, коэффициент корреляции Спирмена равнялся 0,84 – прямая корреляционная связь.

В результате проведенного исследования одним из методов прегравидарной подготовки было предложено применение фолатов в виде ВМК за 16 нед до зачатия и 12 нед после (табл. 2).

У 80% беременных, принимавших в качестве прегравидарной подготовки и в течение 12 нед после зачатия ВМК, осложнений в I триместре не было. В 20% случаев у жен-

Степень ГЦ	За 16 нед до беременности (n=25)	За 16 нед до беременности	12 нед беременности (n=24)	12 нед беременности
	абс.	%	абс.	%
Легкая	6	24	8	33,3
Средняя	9	36	3	12
Тяжелая	4	16	0	0

щин, использующих ВМК, зафиксированы явления угрозы прерывания беременности, после проведенного лечения беременности прогрессировали. Неблагоприятный исход был только в одном случае, когда диагностирована повторная замершая беременность в сроке 10 нед. ГПЦ легкой степени обнаружена только в одном случае (4% от всех женщин в группе контроля), в 12 нед гестации повышенного уровня ГЦ в крови в группе контроля не было обнаружено.

Вывод

Зафиксирована высокая частота МТНFR677ТТ гетерогенного или гомозиготного носительства у женщин с НБ. Применение фолатов в ВМК может являться одним из наиболее эффективных методов в профилактике ранних репродуктивных потерь.

Литература/References:

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Akusberstvo. Nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savelevoj. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Галина Т.В., Добрецова Т.А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. 2015 / Galina T.V., Dobrecova T.A. Beremennaya XXI veka: trudno kak nikogda. Informacionnyj byulleten. Pod red. V.E. Radzinskogo. 2015 [in Russian]
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лисицына Е.Ю. Систематический анализ взаимосвязи витаминов и пороков развития. Акуш. и гинекол. 2012. / Gromova O.A., Torsbin I.Yu., Tetruashvili N.K., Lisicyna E.Yu. Sistematiceskij analiz vzaimosvyazi vitaminov i porokov razvitiya. Akush. i ginekol. 2012. [in Russian]
4. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Дзоббаева Э.М. Неразвивающаяся беременность. Тромботические и клинико-иммунологические факторы. М., 2010. / Dobrohotova Yu.E., Ozerova R.I., Dzbo-baeva E.M. Nerazvivayushbayasya beremennost. Tromboticheskie i kliniko-immunologicheskie faktory. M., 2010. [in Russian]
5. Ворсанова С.Г., Дышева Н.М., Никифорова О.К. и др. Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности. Акуш. и гинекол. 2014; 2. / Vorsanova S.G., Dysheva N.M., Nikiforova O.K. i dr. Citogeneticheskie osobennosti horiona pri nerazvivayushbayasya beremennosti. Akush. i ginekol. 2014; 2 [in Russian]
6. Preeby VR. B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects. London: RSC, 2013.
7. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. Учебное пособие. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006. / Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Chernyshev V.N. Medicinskaya citogenetika. Uchebnoe posobie. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2006. [in Russian]
8. Доброхотова Ю.Э., Дзоббаева Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Dobrohotova Yu.E., Dzbo-baeva E.M., Ozerova R.I. Nerazvivayushbayasya beremennost. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
9. MAPC: Неразвивающаяся беременность, Status Praesens, 2015. / MARS: Nerazvivayushbayasya beremennost, Status Praesens, 2015. [in Russian]
10. Andrew Ceisell Primary prevention of malformations: polivitamins or folacin. J Med Sci 2004.
11. Doerfler W, Boem P. DNA methylation: development, genetic disesis and cancer. Berlin. Springer, 2014.
12. Новиков Е.И., Рухляда Н.Н., Глуховец Н.Г. Неразвивающаяся беременность первого триместра. Современные аспекты клинико-морфологической диагностики и лечения. Пособие для врачей. СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Дженелидзе, 2012. / Novikov E.I., Rublyada N.N., Glubovec N.G. Nerazvivayushbayasya beremennost per-vogo trimestra. Sovremennye aspekty kliniko-morfologicheskoy diagno-stiki i lecheniya. Posobie dlya vrachej. SPb.: NII skoroy pomosbi im. I.I. Dzenelidze, 2012. [in Russian]
13. Радзинский В.Е., Дмитриева В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Radzinskij V.E., Di-mitrova V.I., Majskova I.Yu. Nerazvivayushbayasya beremennost. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
14. Kim M, Hong S et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol 2012.
15. Mascarenbas M, Habeebullab S, Srihar M. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. J Pregnancy 2014.
16. O'Donnell M. Why doctors don't read research papers? Scientific papers are not written to disseminate information. BMJ 2005; 330: 256.
17. Suzumori N. Genetic factors as a cause of miscarriage. Curr Med Chem 2010; 17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткаченко Людмила Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Костенко Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Складановская Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Хомич Елена Анатольевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ