



РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

Янгибаева Дилфуза Тулкиновна

Кафедра Акушерства и гинекологии, Ташкентская
государственный медицинский университет, Ташкент,
Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20637026>

Резюме: В статье представлены результаты исследования, направленного на изучение течения и исходов беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, включая врожденные пороки развития плода и неразвивающуюся беременность. Установлена значимая роль нарушений фолатного обмена и гипергомоцистеинемии в развитии акушерских и перинатальных осложнений. Показано, что применение метилфолата в сочетании с витамином B12 способствует снижению уровня гомоцистеина, нормализации показателей гемостаза и улучшению исходов беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, врожденные пороки развития, гипергомоцистеинемия, фолатный обмен, плацентарная дисфункция, перинатальные исходы.

Abstract: The article presents the results of a study aimed at evaluating the course and outcomes of pregnancy in women with a burdened obstetric history, including cases of congenital fetal anomalies and missed miscarriage. A significant role of folate metabolism disorders and hyperhomocysteinemia in the development of obstetric and perinatal complications has been established. It has been demonstrated that the administration of methylfolate in combination with vitamin B12 contributes to a reduction in homocysteine levels, normalization of hemostatic parameters, and improvement of pregnancy outcomes.

Keywords: missed miscarriage, congenital malformations, hyperhomocysteinemia, folate metabolism, placental dysfunction, perinatal outcomes.

Актуальность. Врожденные пороки развития (ВПР) остаются одной из актуальных проблем современной акушерской практики, определяя значительную долю младенческой смертности и инвалидизации [2,5]. Частота их встречаемости составляет 4–6% среди новорожденных, а вклад в структуру перинатальной смертности превышает 20% [3,6]. Существенное значение в патогенезе осложнений беременности придается нарушениям фолатного цикла, сопровождающимся повышением уровня гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия рассматривается как один из ключевых факторов эндотелиальной дисфункции, приводящей к тромботическим осложнениям, нарушению микроциркуляции и плацентарной недостаточности [1,4]. Несмотря на широкое применение фолиевой кислоты, остаются актуальными вопросы эффективности различных форм фолатов, в частности L-метилфолата, обладающего высокой биодоступностью [7,8].

Целью нашего исследования явилась оценить влияние нарушений фолатного обмена на течение беременности и эффективность применения метилфолата у женщин с неблагоприятным акушерским анамнезом.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 110 женщин репродуктивного возраста (20–40 лет) с отягощенным акушерским анамнезом, наблюдавшихся в клинике Ташкентской медицинской академии. Исследования проводились спустя 2 месяца - 1 год после предыдущей беременности которая осложнялась врожденными пороками развития плода и неразвивающейся беременностью. Все 110 женщин были разделены на 2 группы. Первую группу составили 40 женщин с ВПР плода в анамнезе, во вторую группу были включены 70 женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. В контрольную группу вошли 75 женщин с благополучным акушерским/перинатальным анамнезом.

Диагноз устанавливался на основании: акушерского анамнеза, клинических проявлений, биохимических, данных УЗИ.

Всем беременным за время наблюдения проведены лечебно-профилактические курсы, а также проводилась необходимая медикаментозная терапия с учетом акушерской и соматической патологии.

Таблица 1

Акушерский анамнез у обследуемых женщин

| Анамнестический показатель | Контрольная группа, (n=75) | | 1 группа, (n=40) | | 2 группа, (n=70) | |
|---|----------------------------|------|------------------|---------|------------------|---------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Самопроизвольный аборт на ранних сроках | 3 | 4 | 12 | 30*** | 18 | 25,7*** |
| Медицинский аборт | 3 | 4 | 23 | 57,5*** | 31 | 44,2*** |
| Неразвивающаяся беременность | 0 | 0 | 20 | 50*** | 70 | 100*** |
| Преждевременные роды | 2 | 2,6 | 6 | 15** | 14 | 20*** |
| Гипертензивные нарушения во время беременности | 3 | 4 | 10 | 25*** | 21 | 30*** |
| Плацентарная дисфункция | 10 | 13,3 | 18 | 45*** | 27 | 38,5** |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты | 0 | 0 | 5 | 12,5 | 10 | 14,2 |
| Перинатальная смертность - из них: | 1 | 1,3 | 11 | 27,5** | 15 | 21,4** |
| - антенатальная | 0 | 0 | 2 | 5 | 8 | 11,4 |
| - постнатальная | 1 | 1,3 | 9 | 22,5*** | 7 | 10*** |

При * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - мечение: $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Анализ акушерского анамнеза продемонстрировал высокую частоту самопроизвольных выкидышей и медицинских абортов в обеих исследуемых группах: 30% и 25%, а также 57,5% и 44,2% соответственно (табл. 1). У всех женщин второй группы в анамнезе отмечалась неразвивающаяся беременность — в 70 (100%) случаях, тогда как в первой группе данный показатель был примерно в два раза ниже.

Полученные данные подчеркивают необходимость тщательного сбора анамнестической информации с целью своевременного выявления факторов риска и профилактики возможных осложнений в период беременности.

В рамках исследования был проведен анализ наиболее распространенных осложнений беременности. Установлено, что ведущим осложнением в обеих группах являлась плацентарная дисфункция, частота которой составила 45% и 38,5% соответственно. Вероятно, ее развитие связано с недостаточной васкуляризацией экстраэмбриональных структур, обеспечивающих питание эмбриона на ранних этапах гестации. Это, в свою очередь, приводит к нарушению процессов плацентации и фетоплацентарного кровообращения, что способствует формированию хронической гипоксии и ухудшению состояния плода.

Анализ показателей перинатальной смертности показал, что постнатальная смертность в 1-й группе встречалась в 2,3 раза чаще и составила 25%, тогда как антенатальная гибель плода преобладала во 2-й группе, достигая 11,4%.

С учетом выявленных нарушений фолатного обмена у обследованных женщин можно предположить их связь с развитием гипертензивных состояний: во 2-й группе такие нарушения регистрировались в 3 раза чаще, тогда как в 1-й группе они отмечались у 25% пациенток.

Кроме того, преждевременные роды являлись одним из наиболее частых осложнений беременности и чаще наблюдались у женщин второй группы — в 14 (20%) случаях.

Полученные результаты указывают на то, что у пациенток с потерями беременности на ранних и поздних сроках гипергомоцистеинемия выступает одним из ведущих факторов тромбофилических нарушений. Она ассоциирована с развитием гипертензивных состояний и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, что позволяет предположить значимую роль повышенного уровня гомоцистеина в формировании сосудистых нарушений при беременности.

Снижение уровня материнской и младенческой заболеваемости и смертности рассматривается как одна из ключевых задач современной медицины и здравоохранения, при этом основное значение придается профилактике осложнений беременности и врожденных аномалий развития плода.

В настоящее время фолаты широко используются как в виде монопрепаратов, так и в составе витаминно-минеральных комплексов и комбинированных оральных контрацептивов [9]. На практике применяются две основные формы: синтетическая фолиевая кислота (ФК) и L-метилфолат.

Синтетическая фолиевая кислота является хорошо изученным и эффективным источником фолатов. После поступления в организм она проходит ряд ферментативных превращений, в результате которых формируются как депонированные, так и биологически активные формы. Прием ФК сопровождается увеличением концентрации фолатов в плазме крови и эритроцитах, а также снижением уровня гомоцистеина [8].

Большинство исследований, посвященных эффективности и безопасности фолатов, выполнены с использованием именно синтетической фолиевой кислоты, при этом данные о ее токсическом воздействии отсутствуют.

Исследованным нами женщинам обеих групп, имевших отягощенный акушерско-гинекологический и перинатальный анамнез был назначен прием метилфолата в дозе 800 мкг, и витамин B12 (цианокобаламин) 18мкг в сутки начиная с планирования и до конца всей беременности. Лечение проводилось совместно с гематологом (по протоколу при необходимости были назначены антикоагулянты и антиагрегатнты под контролем гемостазиограммы). После назначения метилфолата 800 мг было исследование уровня гомоцистеина в динамике. Мы выявили значительное снижение данного показателя в крови, как в первой так и во второй группах в 1,9 и 1,75 раза соответственно по сравнению с контрольной группой.

Многие аспекты воздействия гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на систему свертывания крови остаются предметом оживленной дискуссии, несмотря на активное изучение роли повышенного уровня гомоцистеина (ГЦ) в формировании гиперкоагуляционного синдрома. Скрининговые показатели коагулограммы до и после лечения (АЧТВ, фибриноген, ПТИ) у большинства пациентов находились в пределах нормы и не демонстрировали взаимосвязи с уровнем ГЦ. В то же время, расширенное исследование позволило проследить более выраженные проагрегантные и прокоагулянтные изменения у больных с ГГЦ. Показатели фибриногена в 1 и во 2 группе до лечения были в 1,5 раза выше чем после лечения и чем показатели контрольной группы. Протромбиновое время было понижено в обеих исследованных группах по сравнению с контролем до лечения, тогда как после лечения эти показатели нормализовались во всех обследованных группах (табл. 2).

Таблица 2

Исходы беременности у обследованных женщин после лечения

| Анамнестический показатель | Контрольная группа, (n=75) | | 1 группа обследованных, (n=40) | | 2 группа обследованных, (n=70) | |
|---|----------------------------|------|--------------------------------|---------|--------------------------------|---------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Беременность после лечения | 75 | 100 | 38 | 95 | 69 | 98,5 |
| ВПР после лечения | 0 | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 |
| Роды после лечения | 75 | 100 | 34 | 85 | 65 | 92,85 |
| Неразвивающаяся беременность | 0 | 0 | 3 | 7,5 | 4 | 5,71 |
| Преждевременные роды | 0 | 0 | 5 | 12,5*** | 2 | 2,85 |
| Гипертензивные нарушения во время беременности | 1 | 1,33 | 5 | 12,5*** | 2 | 2,85 |
| Плацентарная дисфункция | 0 | 0 | 8 | 20*** | 17 | 24,2*** |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты | 0 | 0 | 1 | 2,5 | 0 | 0 |

Примечание: *-различия относительно данных контрольной группы значимы (*- $P < 0,05$, ***- $P < 0,001$)

Вывод. Таким образом, гипергомоцистеинемия играет значимую роль в развитии осложнений беременности, обусловленных нарушениями микроциркуляции — от самопроизвольных выкидышей в I триместре до гипертензивных состояний, преждевременной отслойки плаценты и антенатальной гибели плода. Нарушения фолатного обмена на различных уровнях могут приводить к формированию врожденных аномалий развития плода.

Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего углубленного изучения фолатного обмена с учетом генетической предрасположенности и других патогенетических факторов.

Следует отметить, что сама беременность сопровождается повышением риска венозных тромбозов в 5–6 раз. На фоне гипергомоцистеинемии усиливаются процессы тромбообразования и нарушается микроциркуляция в тканях, включая миометрий и плаценту. Это приводит к развитию широкого спектра акушерских осложнений как на ранних этапах гестации (нарушение имплантации, привычное невынашивание), так и на поздних сроках беременности (плацентарная недостаточность, задержка роста плода, внутриутробная гибель плода).

Литературы:

1. Ахмедов М.Э. Особенности основных факторов риска развития врожденных пороков сердца // Вестник НДМЦ. 2022. №2.
2. Бобоев К. Т., Саиджалилова Д. Д., Ходжаева Д. Н., Мирзаева Д. Б. Роль полиморфизма тромбофилических генов гемостаза в невынашивании беременности при экстракорпоральном оплодотворении (эко) // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2020, № 1, Ташкент Стр 61-63.
3. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Анализ эпидемиологической картины врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации. // Медицинская генетика 2020; 19(7): 31-32.
4. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2020; 65:(5)
5. Чориева Г.З., Садилова Д.Р., Садуллаева У.А. Метаболическая терапия при плацентарной дисфункции у беременных с АВО-иммунизацией. // SCHOLAR. VOLUME 1 | ISSUE 34 | 2023 December, 584-597, <https://doi.org/10.5281/zenodo.10416954>
6. Чориева Г.З., Садилова Д.Р., Юлдашева Д.Ю., Садуллаева У.А., Показатели процесса протеолиза у женщин с плацентарной дисфункцией на фоне АВО-иммунизации. // Вестник ТМА № 6, 2023. 149-152
7. Palacios AM, Feiner RA, Cabrera RM. Characterization of folic acid, 5-methyltetrahydrofolate and synthetic folinic acid in the high-affinity folate transporters: impact on pregnancy and development. *Reprod Dev Med.* 2023 Jun;7(2):102-107.
8. Yangibayeva D.T., Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. Influence of folate cycle MTHFR gene polymorphism on the process of fetus development in residents of the republic Uzbekistan. *World Bulletin of public Health* Volume 22, May 2023. P 43.

9.Yangibayeva D.T, Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. Folat tsikli genlari polimorf variantlarining inson embrional rivojlanishining dastlabki bosqichlari buzilishiga ta'siri. Вестник ТМА №9, 2022. Стр. 141-143.

10.Yoshizato T, Kozuma Y, Horinouchi T, Shinagawa T, Yokomine M, Ushijima K. Diagnosis of Fetal Abnormalities during the First Trimester. // Kurume Med J. 2021 Jul 21;66(2):85-92. doi: 10.2739/kurumemedj.MS662002.

