

АНОТАЦІЯ

Ластовецька О.Б. Профілактика ембріональних втрат у жінок пізнього репродуктивного віку із порушенням метаболізму фолатів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». - Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертаційне дослідження присвячено вирішенню актуального завдання сучасного акушерства та гінекології – зниженню частоти ранніх втрат вагітності та перинатальної патології у жінок пізнього репродуктивного віку із порушенням метаболізму фолатів на основі удосконалення клініко-діагностичних підходів та оптимізації профілактичних заходів. Актуальність дослідження визначається зростанням частоти невиношування вагітності на ранніх термінах, несвоєчасністю доклінічно-значимої діагностики та способів ранньої адекватної профілактики розвитку перинатальної патології у жінок пізнього репродуктивного віку з урахуваннями генетично-детермінованих особливостей функціонування фолатного циклу.

У дослідження було включено 100 жінок пізнього репродуктивного віку з анамнестичним ембріональним втратами середнім віком $39,0 \pm 2,57$ років (основна група) та 40 репродуктивно-здорових вагітних пізнього репродуктивного віку з фізіологічним перебігом гестації (без попередніх ранніх втрат вагітності) середнім віком $37,7 \pm 2,66$ років (група контролю). Дослідження проведено із дотриманням основних біоетичних норм згідно положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації (1964 р.) та законодавства України.

Дослідження складалось з трьох етапів: на першому етапі було встановлено частоту розладів метаболізму фолатів за результатами оцінки носійства поліморфізмів *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR* та *rs1805087* (2756 A>G) гена *MTR* та аналізу сироваткового рівня фолієвої кислоти (ФК);

з'ясовано особливості соціального, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезів у жінок пізнього репродуктивного віку з порушенням метаболізму фолатів. Встановлено, що у жінок пізнього репродуктивного віку наявність генотипів *C/T* та *T/T* за поліморфізмом *rs1801133* (677 *C>T*) гена *MTHFR* асоціювалась зі збільшенням ризику виникнення ембріональних втрат (ВШ 3,50, 95% ДІ, 1,63-7,51, $p=0,001$). У вагітних жінок основної групи з мінорним генотипом *T/T* та генотипом *C/T* за поліморфізмом *rs1801133* (677 *C>T*) гена *MTHFR* реєструвались статистично значуще зниження рівня ФК у сироватці крові – в 3,3 та 1,55 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Було встановлено, що носійство поліморфізму *rs1801133* (677 *C>T*) гена *MTHFR* виявляє самостійний характер асоційованості зі статично значущим збільшенням анамнестичної дитячої захворюваності ($p=0,0003$), захворювань серцево-судинної системи ($p=0,002$), хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту ($p=0,01$), самовільного викидню ($p=0,03$), викидня що не відбувся ($p < 0,0001$), загрозового викидню ($p=0,0012$), надмірної блювоти вагітних ($p=0,002$) та дисфункції плаценти ($p=0,04$).

Другий етап дослідження був присвячений встановленню предикторних діагностичних маркерів розвитку ембріональних втрат та перинатальної патології при подальшому розвитку вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з порушеннями фолатного метаболізму. У жінок пізнього репродуктивного віку з генетично-детермінованими порушеннями обміну фолатів (носіїв генотипу *T/T* за поліморфізмом *rs1801133* (677 *C>T*) гена *MTHFR*) порівняно з групою контролю виявлені статистично значуще зниження сироваткових рівнів медіаторів ангіогенезу ендотеліального походження, а саме судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР) становив $23,49 \pm 2,88$ проти $36,14 \pm 3,88$ пг/мл ($p < 0,05$), плацентарний фактор росту (ПлФР) - $11,85 \pm 2,85$ проти $20,17 \pm 2,92$ пг/мл ($p < 0,05$). Також у жінок пізнього репродуктивного віку – носіїв генотипів *T/T* та *C/T* за поліморфізмом *rs1801133* (677 *C>T*) гена *MTHFR* були виявлені більш високі

сироваткові рівні ендотеліотоксичного метаболіту гомоцистеїну, ніж в групі контролю (у 1,63 рази, $p < 0,05$). У жінок з ембріональними втратами за носійства гетеро- та гомозиготних генотипів ($C/T+T/T$) *rs1801133* (677 $C>T$) гена *MTHFR* поряд з виявленими лабораторними ознаками зниження атромбогенного потенціалу судинної стінки не було виявлено достовірних ознак гіперкоагуляції і засвідчено відсутність потреби у додатковому призначенні антикоагулянтної терапії.

На третьому етапі дослідження проводилась оцінка клінічної ефективності превентивної терапії із включенням препаратів, що містили фолієву кислоту та 5-метилтетрагідрофолат за клінічними показниками, за результатами вагітності та лабораторно-інструментальними методами дослідження. Встановлено, що у пацієток пізнього репродуктивного віку з анамнестичною втратою вагітності у ранньому терміні та порушенням метаболізму фолатів, призначення профілактичної терапії 5-метилтетрагідрофолатом супроводжувалось статистично значущим зменшенням випадків ранніх втрат вагітності ($p=0,03$), анемії вагітних у I триместрі ($p=0,009$), прееклампсії ($p=0,014$), анемії у II та III триместрах вагітності ($p=0,001$), плацентарної дисфункції ($p=0,0005$), патології розвитку та локалізації плаценти ($p=0,0499$), затримки росту плоду ($p=0,0499$), передчасного визрівання плаценти ($p=0,02$), пологопідсилення ($p=0,015$), порушень ранньої неонатальної адаптації ($p=0,03$), випадків неонатальної жовтяниці ($p=0,018$), післяпологової анемії ($p=0,015$).

При прийомі жінками з порушенням метаболізму фолатів та попередніми ембріональними втратами на догравідарному етапі та протягом I триместру комбінованого препарату, що містив 5-метилтетрагідрофолат, спостерігалось достовірне зменшення випадків ізольованих змін рівнів естріолу ($p=0,0011$) та β -ХГЛ ($p=0,015$) (пренатальний скринінг II триместру), у порівнянні із вагітними пацієнтками пізнього репродуктивного віку із анамнестичною втратою вагітності у ранньому терміні та порушенням обміну фолатів, які отримували фолієву кислоту.

При дослідженні ефективності профілактичної терапії за динамікою маркерів функціональності фолатного метаболізму у вагітних жінок пізнього репродуктивного віку із анамнестичними ембріональними втратами та порушенням метаболізму фолатів при використанні комбінованого препарату, що містив фолієву кислоту та 5-метилтетрагідрофолат, наприкінці першого – початку другого триместру, відзначалась достовірне зростання сироваткових рівнів бетаїну та метіоніну ($p < 0,05$), тоді як у III триместрі було виявлено більш виразні зміни – поряд зі зростанням рівнів метіоніну, бетаїну спостерігалось зниження рівня гомоцистеїну у сироватці крові ($p < 0,05$). При проведенні рекомендованого превентивного лікування не було відзначено жодного випадку побічної дії вказаних вище препаратів з боку інших органів та систем.

Наукова новизна проведеного дисертаційного дослідження полягає у розширенні наукових даних щодо особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієнток пізнього репродуктивного віку з ранніми втратами вагітності в анамнезі з порушеннями метаболізму фолатного циклу. У пацієнток пізнього репродуктивного віку засвідчено асоціацію більш високого ризику виникнення ембріональних втрат з поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR* і не виявлено асоціації з поліморфізмом *rs1805087 (2756 A>G)* гена *MTR*. Доповнено наукові дані про предиктори порушення плодово-плацентарного ангиогенезу та зменшення атромботичного потенціалу судинної стінки у вагітних жінок пізнього репродуктивного віку з анамнестичними ембріональними втратами, зокрема засвідчено зниження сироваткових рівнів судинно-ендотеліального та плацентарного факторів росту (СЕФР, ПлФР) поряд з підвищенням рівня гомоцистеїну у носіїв мінорної *T*-алелі за поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR*.

Науково обґрунтовано доцільність медикаментозної профілактики перинатальних ускладнень (із включенням комбінованих препаратів з 5-метилтетрагідрофолатом) у пацієнток пізнього репродуктивного віку з

порушенням метаболізму фолатів та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Застосування препаратів з 5-метилтетрагідрофолатом на догравідарному етапі та протягом I триместру у жінок із генетично-детермінованим порушенням метаболізму фолатів (носії мінорної T-алелі за поліморфізмом *rs1801133* гена *MTHFR*) забезпечує зростання рівнів бетаїну та метіоніну поряд зі зниженням рівня гомоцистеїну у сироватці крові, зменшує частоту випадків ізольованих змін рівнів естріолу та β -ХГЛ у II триместрі.

Практичне значення отриманих результатів полягає у обґрунтуванні доцільності ранньої предикторної діагностики невиношування вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку на основі генотипу за поліморфізмом *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR*, сироваткових рівнів фолатів у прегравідарному періоді. Розроблена та адаптована для практичного використання превентивна стратегія клінічного ведення жінок пізнього репродуктивного віку із порушенням метаболізму фолатів та ембріональними втратами в анамнезі з урахуванням профілю безпеки на основі впровадження профілактичної терапії із використанням біологічно активної форми фолатів у вигляді 5-метилтетрагідрофолату.

Ключові слова: ембріональні втрати, перинатальна патологія, порушення метаболізму фолатів, поліморфізм *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR*, 5-метилтетрагідрофолат.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Ластовецкая О. Б. Молекулярно-генетическое исследование частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов *MTHFR* и *MTR* у женщин с эмбриональными потерями / О. Б. Ластовецкая // *Austria-science*. – 2020. – № 37 (1). – С. 3-7.

2. Ластовецька О. Б. Ефективність профілактичного застосування фолієвої кислоти і комплексу з активними фолатами в жінок із генетичним

поліморфізмом MTHFR C677T та ембріональними втратами в анамнезі / О. Б. Ластовецька, О. В. Булаченко, Д. Г. Коньков, В. В. Буран // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 53 (3). – С. 55-60. *(Здобувачу належить статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймала участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

3. Коньков, В. В. Сучасні клінічні аспекти ефективної профілактики гестаційної та фетальної патології. Огляд літератури. / В. В. Коньков, В. В. Кливак, О. А. Таран, О. Б. Ластовецька // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 55 (5). – С. 29-37. *(Здобувачу належить аналіз літературних джерел, приймала участь у аналізі результатів, обговоренні та формулюванні висновків).*

4. Ластовецька О. Б. Оцінка ефективності використання 5-метилтетрагідрофолата за показниками гомоцистеїну, метіоніну та бетаїну у вагітних жінок із поліморфізмом rs 1801133 (677 C>T) гена MTHFR / О. Б. Ластовецька, О. В. Булаченко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 631-636. *(Здобувачу належить статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймала участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

5. Булаченко О. В. Сучасні аспекти перебігу вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку / О. В. Булаченко, О. Б. Ластовецька // Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини : всеукр. міжнар. наук.-практ. конф., 1 листоп. 2017 р. : тези доп. – Запоріжжя, 2017. – С. 35-37. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка, описання та аналіз одержаних даних, написання тез).*

6. Bulavenko O. V. The features of fetoplacental angiogenesis in pregnant women with anamnestic embryonic losses / O. V. Bulavenko, D. G. Konkov, O. Lastovetska // Gynecological Endocrinology : 19th World Congress, 2-5 Dec. 2020 : the proceedings. – Florence (Italy), 2020. – 2 p. *(Здобувачу належить*

аналіз даних літератури, статистична обробка, описання одержаних даних та узагальнення результатів, написання тез).

7. Piskun A. Patomorphological changes in placenta in women with early and late preeclampsia / A. Piskun, D. Konkov, O. Lastovetska // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, 14–16 May 2020. – Bergen (Norway). – 2020. – ID 26495. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка, описання одержаних даних, написання тез).*