УДК 618. 3-06:618. 11-089+16. 357

Дёмина Д. В., Железная А. А., Демишева С. Г.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ФОЛАТНЫЙ ОБМЕН И БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С ОПЕРИРОВАННЫМИ В АНАМНЕЗЕ ЯИЧНИКАМИ

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить показатели фолатного обмена и течение беременности у женщин с оперативным лечением по поводу доброкачественных опухолей яичников/опухолевидных образований яичников (ДОЯ/ООЯ) в анамнезе.

Материалы и методы. Изучен уровень гомоцистеина в сыворотке крови и проведен анализ генетических дефектов ферментов фолатного цикла у 161 беременной (группа Р1) с хирургическим лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе и у 30 условно здоровых женщин (группа Р2).

Результаты. При оценке средних значений уровня гомоцистеина в сыворотке крови у обследуемых беременных в течение гестации выявлены существенно более высокие его значения у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе, в сравнении с группой контроля, особенно в первом триместре (6,9 ± 2,5 и 4,0 ± 0,8). Значимо чаще определялся полиморфизм генов фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и MTHFR A 1298C в группе Р1 (18,6 % и 20,5 %) в сравнении с группой Р2 (0,0 % и 6,7 %).

Вывод. Оценка показателей фолатного обмена показала, что у беременных с хирургическим лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, в сравнении с группой условно здоровых беременных, отмечалось более значимое увеличение уровня гомоцистеина в сыворотке крови и частоты встречаемости генетических дефектов ферментов фолатного цикла. Беременность у женщин с оперированными в анамнезе яичниками, в отличие от пациенток без хирургических вмешательств, чаще имеет осложненное течение и нередко заканчивается преждевременно.

Ключевые слова: оперированные яичники, гены фолатного цикла, акушерские осложнения, гомоцистеин

Проблема профилактики гестационных осложнений занимает ведущее место в современном акушерстве и перинатологии. В последнее время получены многочисленные факты наличия у женщин с осложненной беременностью генетической недостаточности ключевых ферментов фолатного цикла. Так, установлено, что полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T связан с наиболее низкой ферментативной активностью: у европейцев при гомозиготной форме носительства дефектного гена усваивается лишь около 20 % поступившей с пищей фолиевой кислоты, при гетерозиготной – около 60 %. В итоге низкий уровень фолатов в сыворотке крови приводит к гипергомоцистеинемии с развитием акушерских осложнений [1–6]. Установлено, что у женщин с полиморфизмом гена MTHFR значимо чаще выявляются изменения гематологических показателей в виде тромбоцитопении, анемии, гипергомоцистеинемии, в том числе увеличивается степень агрегационной способности тромбоцитов и активизируется коагуляционный каскад [1, 2]. У беременных с мутацией данного гена в 86,4 % случаях течение гестации осложняется кровотечением [1]. Данные зарубежных источников также подтверждают высокий риск невынашивания беременности, плацентарной дисфункции, преждевременной отслойки плаценты [7–9]; в 14 раз увеличивается риск прерывания беременности при наличии аллелей гена MTHFR C677T у эмбриона [4]. Известно, что мутация гена метионинсинтазы-редуктазы (MTRR) ассоциирована с врожденными пороками развития, привычным невынашивание беременности,

угрозой ее прерывания, аномальным расположением плаценты [1, 6].

Изучая полиморфизм гена метионинсинтазы (MTR), ученые пришли к выводу об ассоциации его с наследственной предрасположенностью к ожирению, а также к невынашиванию беременности, формированию внутриутробных дефектов развития плода, плацентарным изменениям, задержки роста плода и сниженным адаптационным ресурсам недоношенных детей [1, 6].

Полиморфизм генов фолатного цикла занимает около 30 % среди этиологических факторов гипергомоцистеинемии, является провоцирующим агентом в развитии осложнений беременности [6]. Большое количество работ посвящено изучению влияния повышенного уровня гомоцистеина на течение беременности. Следствием гипергомоцистеинемии является эндотелиопатия, микротромбообразование в сосудах хориона и плаценты, ухудшение микроциркуляции, что способствует развитию таких гестационных осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипотрофия плода и рождение детей с низкой массой тела [3, 4, 6, 10].

Многочисленными источниками как отечественной, так и зарубежной литературы отмечено негативное влияние операционной травмы на яичники в виде: нарушения их кровоснабжения и иннервации, гибели части генеративных элементов, снижению фолликулярного запаса и гормональной недостаточности [11–13].

Имеются указания на роль гормонов в фолатном обмене. Так эстрогены изменяют метаболизма метионина в результате влияния на процесс транссульфирования, поскольку эстрогены посредством активации цистатион-В-синтетазы способствуют переходу гомоцистеина в цистеин, в то время как андрогены, наоборот, вызывают гипергомоцистеинемию [14, 15]. Таким образом, гормональный дисбаланс может способствовать повышению уровня гомоцистеина, а в сочетании с генетическими дефектами ферментов фолатного цикла, запускать реализацию каскада патологических процессов, негативно влияющих на репродуктивное здоровье женского населения.

Цель: оценить показатели фолатного обмена и течение беременности у женщин с оперативным лечением по поводу доброкачественных опухолей яичников/опухолевидных образований яичников (ДОЯ/ООЯ) в анамнезе.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование была включена 161 беременная женщина (группа Р1) с хирургическим лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых женщин (группа Р2).

Критерии включения в исследование: беременные с оперированными яичниками в анамнезе, по поводу ДОЯ/ООЯ, возраст 18–40 лет, информированное согласие на проводимое исследование.

Критерии исключения: многоплодная беременность, привычное невынашивание или врожденные пороки развития плода в анамнезе, высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, тяжелая соматическая патология, аномалии внутренних половых органов, беременность, наступившая на фоне гормональной коррекции или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Определение уровня гомоцистеина в плазме крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа в 6–8, 16–18, 28–30 недель гестации.

Определение полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями в генах фолатного цикла (MTHFR C677T и A1298C, MTRR A2756G, MTR A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с соблюдением этапной технологии: амплификация искомой последовательности ДНК; гибридизация ампликонов с олигонуклеотидами (пробами), меченными флуорофорами; образование комплементарных и частично комплементарных дуплексов; плавление (денатурация) дуплексов; детекция флуоресценции с последующим построением и анализом кривых плавления. Исследование у пациенток проводилось в I триместре.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета SPSS Statistics и пакета анализа табличного редактора Excel для Windows.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования генетических дефектов ферментов фолатного цикла в исследуемых группах показал, что мутации гена MTHFR C677T выявлялась у каждой шестой беременной с оперированными яичниками в анамнезе ($p < 0,001$), а гетерозиготная форма выявлялась в подавляющем большинстве случаев (табл. 1).

Полиморфизм гена MTHFR A1298C у беременных с оперированными яичниками встречался чаще на 14 %, чем у женщин без операции ($p < 0,01$), причем гомозиготная форма выявлялась в 1,5 реже, чем гетерозиготная форма, тогда как в контрольной группе мутация данного гена была представлена только гетерозиготной формой ($p < 0,05$). Что касается мутации генов MTR A66G и MTRR A2756G, то значимых отличий по ним в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

У 31,1 % беременных группы Р1 и у 56,7 % женщин группы Р2 ($p < 0,01$) не выявлен полиморфизм генов фолатного цикла. При обнаружении одной мутации генов фолатного цикла значимых различий не было (27,3 % против 40 %, $p < 0,05$), но при обнаружении двух они имеют место (31,7 % против 3,3 %, $p < 0,001$).

Таблица 1. Полиморфизм генов фолатного цикла у пациенток в сравниваемых группах (абс. (%))

Показатель	Группа Р1, n = 161	Группа Р2, n = 30
Мутация MTHFR C677T:	30 (18,6 %)*	0 (0,0 %)
– гомозиготная форма	5 (3,1 %)*	0 (0,0 %)
– гетерозиготная форма	25 (15,5 %)*	0 (0,0 %)
Мутация MTHFR A1298C:	33 (20,5 %)*	2 (6,7 %)
– гомозиготная форма	13 (8,1 %)*	0 (0,0 %)
– гетерозиготная форма	20 (12,4 %)*	2 (6,7 %)
Мутация MTR A66G:	42 (26,1 %)	5 (16,7 %)
– гомозиготная форма	13 (8,1 %)*	0 (0,0 %)
– гетерозиготная форма	29 (18,0 %)	5 (16,7 %)
Мутация MTRR: A2756G	48 (29,8 %)	6 (20,0 %)
– гомозиготная форма	16 (9,9 %)*	0 (0,0 %)
– гетерозиготная форма	32 (19,9 %)	6 (20,0 %)

Примечание. * – значимое отличие от группы Р2 ($p < 0,05$).

При изучении средних значений уровня гомоцистеина у обследуемых беременных в динамике гестационного периода, выявлены более высокие значения данного показателя в первом триместре беременности (табл. 2). При этом, в сравниваемых группах значимо выше уровень исследуемого показателя был зафиксирован у пациенток, с оперативным лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе. Следует отметить, что все изложенные лабораторные изменения, особенно в I триместре, определяют дальнейшее течение гестационного периода и родов.

Наиболее значимым осложнением I триместра гестации у женщин является угроза аборта, частота которой у беременных с оперированными яичниками в анамнезе втрое превосходит аналогичный показатель в группе без операций на яичниках в прошлом: 65 (40,4 %) против 4 (13,3 %), $p < 0,01$. Течение II триместра беременности у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе также достоверно чаще осложнялось угрозой позднего аборта и преждевременных родов (соответственно в 9,6 и в 7,4 раза): 43 (31,6 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,001$ и 31 (24,4 %) против 1 (3,3 %), $p < 0,05$. Плацентарная недостаточность во II триместре выявлялась у беременных с оперированными яичниками в 3,8 раза чаще, чем у пациенток без опера-

ций на яичниках: 35 (25,7 %) против 2 (6,7 %) ($p < 0,05$). При дальнейшем развитии гестационного периода признаки угрозы преждевременных родов сохранялось у каждой шестой пациентки с оперированными яичниками и только у двух – в группе контроля: 27 (21,3 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,05$. У подавляющего большинства беременных в группе с оперированными яичниками, в сравнении с группой Р2, зафиксированы отеки (93 (73,2 %) против 16 (53,3 %), $p < 0,05$) с последующей реализацией у каждой третьей из них преэклампсии (23 (18,1 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,05$). Согласно данным ультразвукового исследования плацентарная недостаточность была выявлена у каждой третьей пациентки группы с оперированными яичниками в анамнезе, преимущественно за счет преждевременного созревания и гиперплазии плаценты: 14 (11 %) и 17 (13,4 %). В группе Р2 плацентарная недостаточность была обнаружена только в одном случае в виде гиперплазии плаценты.

Таблица 2. Показатели уровня гомоцистеина в сыворотке крови у обследуемых пациенток в динамике беременности (M ± m, мкмоль/л)

Триместр	Группа Р1**	Группа Р2, n = 30
I	6,9 ± 2,5*	4,0 ± 0,8
II	5,9 ± 2,3*	3,4 ± 0,8
III	4,8 ± 2,1*	2,6 ± 0,6

Примечания: * – отличие от группы Р2 ($p < 0,001$);
** Группа Р1: I триместр – n = 161;
II триместр – n = 136; III триместр – n = 127

У женщин группы Р1, в отличие от Р2, беременность заканчивалась невынашиванием: 34 (21,1 %) и 0 (0,0 %) соответственно, преимущественно за счет случаев ранних самопроизвольных абортов – у 17 (10,6 %), $p < 0,05$. У каждой десятой пациентки с оперированными в анамнезе яичниками роды начинались преждевременно, в то время как в группе Р2 все роды были в срок, $p < 0,05$. В 2,5 раза чаще у женщин группы Р1, в отличие от контрольной группы были патологические роды (72 (56,7 %) против 6 (20,0 %), $p < 0,01$), в структуре которых весомую долю занимало оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения (60 (47,2 %) против 4 (13,3 %), $p < 0,01$).

Таким образом, изучение уровня гомоцистеина в сыворотке крови и генетических дефектов ферментов фолатного цикла, как основных звеньев фолатного обмена, показало наличие ряда отклонений в лабораторных показателей у беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ, в сравнение с группой контроля.

Выводы

Таким образом, у беременных с оперативными вмешательствами в анамнезе по поводу ДОЯ / ООЯ, в отличие от пациенток группы контроля, значимо чаще выявляются генетические дефекты фолатного цикла, а также определяются более высокие значения уровня гомоцистеина в сыворотке крови, особенно в первом триместре беременности.

Беременность у женщин с оперированными в анамнезе яичниками, в отличие от пациенток без операций на яичниках, чаще заканчивается репродуктивными потерями; осложняется угрозой прерывания беременности в разные сроки, плацентарной недостаточностью преэклампсией; преждевременными и патологическими родами (соответственно, 15 (11,8 %) против 0 (0,0 %) и 72 (56,7 %) против 6 (20,0 %), $p < 0,05$).

Учитывая вышеперечисленное, беременных с оперированными в анамнезе яичниками следует включить в группу риска по развитию осложненного течения гестации, а также необходимо оценивать уровень гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла как возможных предикторов реализации патологического течения беременности.

Список литературы

1. Гугуева, А. В. Генетические полиморфизмы как фактор риска развития осложнений в системе мать-плацента-плод / А. В. Гугуева, И. О. Буштырева, В. В. Чернавский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 2. – С. 34–38.

2. Оптимизация профилактики ВПР плода и невынашивания беременности в ассоциации с

полиморфизмами гена MTHFR / А. М. Щелочков [и др.] // Молекулярная диагностика: сборник трудов / под ред. В. И. Покровского. – Тамбов: Юлис, 2017. – Т. 2. – С. 119–120.
3. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции / В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 38–48.
4. Пустотина, О. А. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. / О. А. Пустотина, А. Э. Ахмедова // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 56–61.
5. Дикке, Г. Б. Профилактика фолатчувствительных аномалий плода у женщин с высоким риском / Г. Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 15. – С. 1096–1100.
6. Пасман, Н. М. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Н. М. Пасман, О. В. Чуманова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 29–34.
7. Maternal folic acid supplementation trends 2009–2013 [Text] / A. McKeating [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2015. – Vol. 94, N 7. – P. 727–733.
8. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance training: facilitator's guide [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 162 p.
9. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 48 p.
10. Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 27–32.
11. Вартанян, С. Л. Состояние репродуктивной системы и овариалььного резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (отдаленные результаты) / С. Л. Вартанян, Э. И. Бабаева // Вестник РУДН. – 2016. – № 2. – С. 138–141.
12. Гасымова, Д. М. Овариальный резерв после ургентных гинекологических операций у женщин с осложнениями доброкачественных и опухолеподобных образований яичников / Д. М. Гасымова, Н. Н. Рухляда // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2.– С. 27–32.
13. Апоплексия яичников и ее влияние на репродуктивное здоровье / Н. А. Жаркин [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Вып. 1 (53). – С. 10–14.
14. Беспалова, О. Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты / О. Н. Беспалова // Журналъ акушерства и женскихъ болезней. – 2015. – Т. LXIV, № 6. – С. 22–30.
15. Венцковский, Б. М. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов / Б. М. Венцковский, А. С. Загородняя, С. С. Леуш // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 8–15.

Demina D. V., Zheleznaya A. A., Demisheva S. G.

STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

FOLATE METABOLISM AND PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF OVARIAN SURGERY

SUMMARY. Objective. To evaluate folate metabolism indicators and the course of pregnancy in women with surgical treatment for benign ovarian tumors/ovarian tumors (OT/OTF) in the anamnesis.

Materials and methods. The level of homocysteine in blood serum was studied and the analysis of genetic defects of folate cycle enzymes was carried out in 161 pregnant women (group P1) with a history of surgical treatment for OT/OTF and in 30 conditionally healthy women (group P2).

Results. When assessing the average values of the level of homocysteine in the blood serum of the examined pregnant women during gestation, significantly higher values were revealed in patients with operated ovaries in the anamnesis, compared with the control group, especially in the first trimester (6.9 ± 2.5 and 4.0 ± 0.8). Polymorphism of the folate cycle genes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and MTHFR A 1298C was significantly more often determined in the P1 group (18.6 % and 20.5 %) compared with the P2 group (0.0 % and 6.7 %).

Conclusion. Evaluation of folate metabolism indicators showed that pregnant women with a history of surgical treatment for OT/OTF, in comparison with the group of conditionally healthy pregnant women, there was a more significant increase in the level of homocysteine in blood serum and the frequency of occurrence of genetic defects of folate cycle enzymes. Pregnancy in women with a history of ovarian surgery, unlike patients without surgical interventions, more often has a complicated course and often ends prematurely.

Keywords: operated ovaries, folate cycle genes, obstetric complications, homocysteine