

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ І КОМПЛЕКСУ З АКТИВНИМИ ФОЛАТАМИ В ЖІНОК ІЗ ГЕНЕТИЧНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ MTHFR C677T ТА ЕМБРІОНАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ

## ВСТУП І АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

У сучасному клінічному акушерстві намітилася тенденція до використання універсальних підходів до профілактики невиношування вагітності на ранньому терміні гестації з урахуванням рекомендацій доказової медицини [9, 19, 20, 25]. Клінічно обґрунтоване ведення пацієнток на прегравідарному етапі та в I триместрі вагітності є однією з основних заборук успішності профілактики перинатальної патології (завмерлої вагітності, плацентарної дисфункції, прееклампсії та антенатальної загибелі плода). Своєчасна превентивна терапія – це шлях до значного зниження випадків втрат вагітності та підвищення якості перебігу гестаційного процесу [8, 21, 24].

Проте проти всієї удаваній чіткості прописаних у клінічних протоколах превентивних заходів їх надання явно запізнюється. Така терапія, як правило, починається з II триместру вагітності та передбачає прийом полівітамінів, препаратів, що містять  $\omega$ -3 кислоти, кальцій і ацетилсаліцилову кислоту, а також прекурсорів оксиду азоту [1, 4, 5, 12].

Досить неоднозначним виглядає призначення препаратів фолієвої кислоти (ФК). Згідно з наказом МОЗ України №7 від 09.01.2014 р. та рекомендаціями ВООЗ, добова доза ФК для вагітної повинна складати від 400 до 800 мкг [10, 11]. Прийом слід починати за 2–3 місяці до запланованої вагітності й продовжувати щонайменше до 12 тижнів вагітності. Проте більшість жінок не планують вагітність і дізнаються про неї постфактум, вже на 5–6 тижні. Отже, прийом ФК може виявитися неефективним, оскільки такі аномалії, як вади розвитку системи кровообігу чи закриття нервової трубки, виникають у перші 3–4 тижні вагітності [23, 24, 26].

Крім негативного впливу на ембріогенез, недостатнє споживання фолатів під час вагітності порушує проліферацію клітин хоріона і формування плаценти [12, 22, 27], призводить до збільшення частоти прееклампсії, а в подальшому може призвести до ускладнень – плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода (ЗРП), підвищення ризику невиношування [4, 13, 17, 18].

В процесі метаболізму фолатів важливу роль відіграє поліморфізм генів. В організмі кожної другої жінки через обмежену активність ферментів ФК не може повністю перетворитися

на біологічно активну форму – 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF). Поліморфізм гена C677T призводить до термолабільності метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), а наявність мутації MTHFR пов'язана з порушенням обміну фолатів, можливим збільшенням рівня гомоцистеїну і порушеннями роботи системи детоксикації організму [2, 3, 6, 7]. Звичайна ФК через зниження активності ферменту MTHFR може засвоїтись лише на 30% у гомозигот і на 70% – у гетерозигот. Тому використовувати лише синтетичну ФК недостатньо та неефективно. З метою корекції фолатного статусу під час вагітності оптимальним є прийом біологічно активної форми фолатів у вигляді 5-MTHF (метафоліна).

**Метою** дослідження була оцінка клінічних ефектів використання вітамінного комплексу Фемібіон Наталкер, що містить метафолін, у жінок пізнього репродуктивного віку з генетичним поліморфізмом MTHFR C677T, які мали анамнестичні ембріональні втрати.

Препарат Фемібіон Наталкер представлено у двох модифікаціях – таблетки для I триместру (Фемібіон Наталкер I) та II–III триместрів і періоду лактації (Фемібіон Наталкер II). До складу обох форм препарату входять: фолати в сумарній дозі 400 мкг – ФК 200 мкг та кальцій-L-метилфолат 208 мкг (еквівалентний 200 мкг ФК); вітамін С (кальцій L-аскорбат 110 мг); вітамін РР, нікотинамід 15 мг; вітамін Е 13 мг; пантотенова кислота 6 мг; вітамін B<sub>6</sub> 1,9 мг; вітамін B<sub>2</sub> 1,6 мг; вітамін B<sub>1</sub> 1,2 мг; біотин 60 мкг; вітамін B<sub>12</sub> 3,5 мкг; йод 150 мкг. До складу Фемібіон Наталкер II додатково входить докозагексаєнова кислота (ДГК) у вигляді окремої капсули 200 мг.

Метафолін (кальцій-L-метилфолат) – це біологічно активна форма фолатів, що легко засвоюється жіночим організмом навіть при зниженій активності ферментів фолатного циклу.

Наявність у складі комплексу вітамінів групи В дозволяє забезпечити весь каскад перетворень неактивної частини ФК на активну.

Довголанцюжкові поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) є вкрай важливими для нормального перебігу вагітності, повноцінного розвитку плода і новонародженого. ДГК належить до ПНЖК, і в дозі 200–300 мг/доба в прегравідарному періоді та під час вагітності може знижувати частоту акушерських та пе-



**О.Б. ЛАШЧИНСКА**  
аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0003-3592-3510

**О.В. БУЛАВЕНКО**  
д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0003-1207-9046

**Д.Г. КОРЬКОВ**  
д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0002-9375-7509

**В.В. БУРАН**  
к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0001-9084-3121

Контакти:  
Булавенко Ольга Василівна  
Вінницький НМУ  
ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №2  
21000, Вінниця, Пирогова 56  
Тел.: +38 (0432) 55 39 10  
email: admission@vsmu.vinnica.ua

ринатальних ускладнень і позитивно впливати на розвиток головного мозку, імунної системи і органу зору плода [14, 15]. У тканинах нервової системи відзначається висока концентрація ДГК (15–20% від загального вмісту жирних кислот у фосфоліпідах головного мозку та 60% від їх рівня у фосфоліпідах мембран клітин сітківки), що забезпечує життєдіяльність і функціонування нервових клітин. ДГК також бере участь у синаптичній передачі сигналу та активує зоровий пігмент родопсин, впливаючи на світлочутливість сітківки [14]. ДГК міститься в жировій тканині жінки і за необхідності мобілізується під час вагітності й передається плоду через плаценту, накопичуючись у тканинах головного мозку, причому особливо активно в III триместрі [14]. Ці факти зумовлюють доцільність призначення ДГК вагітним з метою забезпечення адекватного розвитку ЦНС плода.

Слід зазначити, що між  $\omega$ -3-ПНЖК, до яких належить і ДГК, активними фолатами та вітамінами групи В існує фармакодинамічний синергізм, тому їх сумісне застосування може більш виражено сприяти зниженню рівня гомоцистеїну, відновленню метилювання ДНК, позитивно впливати на процеси росту та диференціювання клітин плаценти й плода [14, 16]. Стабільність ДГК забезпечується вітаміном Е, що також входить до складу препарату.

Препарат Фемібін Наталкер I рекомендовано приймати по 1 таблетці на день упродовж прегравідарного періоду та I триместру вагітності (мінімум за 6 тижнів до запланованої вагітності). Водорозчинні компоненти комплексу Фемібін Наталкер II розділені на таблетку і желатинову капсулу, які забезпечують правильне всмоктування нутрієнтів у шлунку і кишечнику. Фемібін Наталкер II рекомендовано приймати по 1 таблетці та 1 капсулі на день, починаючи з 13-го тижня вагітності та впродовж усього періоду лактації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Набір клінічного матеріалу був здійснений на базі Обласного Центру планування сім'ї, репродукції людини і медико-генетичного консультування Вінницької обласної лікарні імені М.І. Пирогова. Обстеження і подальше спостереження за пацієнтками проводилося протягом 2016–2018 рр.

Для виконання поставленої мети була оцінена терапія, спрямована на збереження вагітності та профілактику розвитку перинатальної патології у 100 жінок пізнього репродуктивного віку з генетичним поліморфізмом MTHFR C677T, які мали в анамнезі ембріональні втрати.

Залежно від характеру профілактичної терапії пацієнтки основної групи були розділені на підгрупи таким чином: I підгрупа – 45 жінок, які отримували препарати ФК (400 мкг на добу), II підгрупа – 55 пацієнток, які отримували вітамінний комплекс Фемібін Наталкер I (1 таблетка на добу). Прийом препаратів починався за 6–8 тижнів до запланованої вагітності, закінчувався на 28 тижні вагітності. До контрольної групи увійшли 40 практично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Матеріали для молекулярно-генетичного дослідження були отримані методом букального зішкрібу за допомогою одноразової системи. Для оцінки кількості виділеної геном-

ної ДНК використовували набір реагентів, призначених для контролю взяття матеріалу. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів MTHFR проводили за допомогою методів алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції в автоматичному режимі програмного забезпечення детектуючого ампліфікатора IQ5 (Bio-Rad, США). Уз оцінка стану плода проводилася за допомогою системи HDI 4000 (Philips, США). Пацієнтки обстежувалися за однаковими методами та з використанням одних і тих же апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження.

Клінічну оцінку стану здоров'я жінок здійснювали за допомогою розробленої нами анкети. Досліджувані параметри відображали відомості про особливості перебігу вагітності та пологів жінок із групи проспективного клінічного дослідження. У пологах звертали увагу на їх динаміку, тривалість, час відходження навколоплідних вод та їхній характер, час відділення плаценти і народження посліду, визначали крововтрату в пологах. Стан новонародженого при народженні оцінювали за шкалою Апгар, вимірювали масу, довжину тіла. В ранньому неонатальному періоді обстеження проводили спільно з неонатологом.

Для об'єктивної оцінки ступеня вірогідності отриманих результатів була проведена варіаційно-статистична обробка результатів дослідження за допомогою програми Statistica 10 Enterprise Portable (2011) з визначенням основних варіаційних показників: середня величина (M), середня похибка (m), середньоквадратичне відхилення (p). Порівняння груп за частотою випадків здійснювали з використанням точного тесту Фішера (двосторонній критерій). Відношення ризиків (BP), його стандартну похибку та 95% довірчий інтервал (DI) розраховували за формулою:

$$BP = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

де a – кількість вагітних із позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість вагітних із негативним (хорошим) результатом у досліджуваній групі, c – кількість вагітних із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних із негативним (хорошим) результатом у контрольній групі.

Комісією з питань біомедичної етики Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова було встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка клінічного результату вагітності та особливості перебігу пологів були простежені в усіх пацієнток основної групи та групи контролю (100%). У I триместрі провідними проблемами гестації найчастіше були загрозливий викидень, самовільний викидень та викидень, що не відбувся, а також надмірне блювання вагітних (табл. 1).

У жінок першої підгрупи, не дивлячись на призначення профілактичної терапії з використанням фолатів у I триместрі, відзначався достатньо вагомий відсоток втрат вагітності – 35,5%, тоді як у пацієнток, які отримували вітамінний комплекс із метафоліном (Фемібін Наталкер I), цей показ-

Таблиця 1. Ускладнення в обстежених жінок у I триместрі вагітності, абс. ч. (%)

Патологія вагітності	I підгрупа (n = 45)	II підгрупа (n = 55)	Порівняння I та II підгруп, p	Контрольна група (n = 40)
Загрозливий викидень	12 (26,7)	8 (16,0)	0,14	2 (5,0)
Утворення ретрохоріальних та ретроамніотичних гематом	5 (11,1)	2 (3,6)	0,17	0
Самовільний викидень	4 (8,9)	2 (3,6)	0,29	0
Викидень, що не відбувся	10 (22,2)	5 (9,1)	0,08	0
Надмірне блювання вагітних	10 (22,2)	6 (10,9)	0,14	2 (5,0)
Анемія вагітних	25 (55,5)	16 (29,1)	0,009	6 (15,0)

ник становив 12,7%. ВР за втратами вагітності у I триместрі становило 2,44, 95% ДІ 1,08–5,53,  $p = 0,03$ . При проведенні детальнішого аналізу було виявлено, що більша частка втрат вагітності припадала на завмерлу вагітність (22,2% у I підгрупі та 9,1% у II підгрупі, ВР 2,44, 95% ДІ 0,90–6,64,  $p = 0,08$ ) і випадки самовільного викидня (8,9% у I підгрупі та 3,6% у II підгрупі, ВР 2,44, 95% ДІ 0,47–12,74,  $p = 0,29$ ).

У жінок пізнього репродуктивного віку з порушенням метаболізму фолатів і ранніми втратами вагітності в анамнезі, які отримували профілактичну терапію, також відзначались випадки загрозливого викидня. Але в більшості з них це проявлялося незначними кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів. Їх було виявлено у 12 (26,7%) пацієнок першої підгрупи та у 8 (16,0%) вагітних другої підгрупи (ВР 1,83, 95% ДІ 0,82–4,09,  $p = 0,14$ ), тоді як у вагітних контрольної групи загроза переривання вагітності була діагностована у 2 (5,0%) випадках. Утворення ретрохоріальних та ретроамніотичних гематом було відзначено в 5 (11,1%) жінок першої підгрупи та у 2 (3,6%) другої (ВР 3,06, 95% ДІ 0,62–15,01,  $p = 0,17$ ).

Відносно випадків анемії нами було встановлено, що у 25 (55,5%) жінок першої підгрупи та в 16 (29,1%) пацієнок другої підгрупи було діагностовано безсимптомне зниження показників гемоглобіну менше за 110 г/л (ВР 1,91, 95% ДІ 1,17–3,11,  $p = 0,009$ ).

Таким чином, спостерігалася достовірна різниця між випадками акушерської патології в I триместрі в обстежених жінок, які отримували профілактичну терапію фолатами або комплексним препаратом ФК з L-метилфолатом. Це стосується й поєданого показника за втратами вагітності (ВР 2,44, 95% ДІ 1,08–5,53,  $p = 0,03$ ) та анемії (ВР 1,91, 95% ДІ 1,17–3,11,  $p = 0,009$ ).

Аналіз перинатальної патології у II та III триместрах вагітності (загрозливі передчасні пологи, преєклампсія, плацентарна дисфункція, ЗРП, перинатальні втрати) представлений у таблиці 2.

Хотілося б зазначити, що кількість випадків анемії була достовірно вищою у вагітних жінок I підгрупи (48,4%) порівняно із пацієнтками II підгрупи (12,5%) (ВР 3,87, 95% ДІ 1,68–8,90,  $p = 0,001$ ).

ВР розвитку випадків ранньої і пізньої преєклампсії у II та III триместрах в залежності від виду патогенетичної

профілактики при генетичному поліморфізмі МТНFR C677T становило 4,64, 95% ДІ 1,36–15,83,  $p = 0,014$ . Цей результат може свідчити про виразніший клінічний ефект профілактики при застосуванні комбінованого препарату, що містить ФК та L-метилфолат, порівняно з прийомом лише синтетичної ФК у добовій дозі 400 мкг.

На підтвердження наведеного вище припущення свідчила й достовірно більша кількість випадків плацентарної дисфункції у вагітних I підгрупи (51,6%) проти аналогічного показника у жінок II підгрупи (10,4%) (ВР 4,95, 95% ДІ 2,02–12,15,  $p = 0,0005$ ).

Слід додати, що кількість випадків патології розвитку (гіпер- або гіпоплазія, кіста плаценти, патологія прикріплення пуповини) та локалізації плаценти (передлежання, низьке розташування) у I та II підгрупах складало відповідно 6 (19,3%) та 2 (4,2%) випадки (ВР 4,64, 95% ДІ 1,00–21,57,  $p = 0,0499$ ). Аналогічний показник був визначений за випадками діагностики ЗРП.

При цьому випадки антенатальної загибелі плода були виявлені лише в першій підгрупі (9,7%). У 3 (9,7%) плодів пацієнок цієї підгрупи також були візуалізовані вади розвитку серцево-судинної системи.

Таким чином, у II та III триместрах вагітності спостерігались достовірніші клінічні зміни в підгрупах дослідження. Зокрема, серед вагітних, які отримували профілактичну терапію комплексом вітамінів з 5-МТНF, відмічено значно менше випадків плацентарного синдрому. Тому наступним етапом нашого клінічного дослідження став аналіз порушення функціональності плаценти на підставі лабораторних і сонографічних критеріїв (кількості навколоплідних вод, плацентометрії, порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину за показниками доплерометрії) (табл. 3).

У пацієнок першої підгрупи на фоні профілактичної терапії ФК 400 мкг/доба визначалось статистично вірогідне зниження гормоносинтезуючої функції плаценти порівняно з пацієнтками, які отримували Фемібін Наталкер (ВР 3,20, 95% ДІ 1,26–8,11,  $p = 0,014$ ).

Також за допомогою методу логістичної регресії ми встановили достовірне

Таблиця 2. Ускладнення в обстежених жінок у II та III триместрах вагітності, абс. ч. (%)

Перинатальна патологія	I підгрупа (n = 31)	II підгрупа (n = 48)	Порівняння I та II підгруп, p	Контрольна група (n = 40)
Загрозливі передчасні пологи	4 (12,9)	7 (14,6)	0,83	0
Преєклампсія	9 (29,0)	3 (6,2)	0,014	0
Анемія	15 (48,4)	6 (12,5)	0,001	0
Плацентарна дисфункція	16 (51,6)	5 (10,4)	0,0005	0
Патологія розвитку та локалізації плаценти	6 (19,3)	2 (4,2)	0,0499	0
Затримка росту плода	6 (19,3)	2 (4,2)	0,0499	0
Антенатальна загибель плода	3 (9,7)	0	-	0
Вади розвитку плода	3 (9,7)	0	-	0

**Таблиця 3.** Функціональність плаценти в жінок пізнього репродуктивного віку з порушенням метаболізму фолатів, абс. ч. (%)

Параметри	I підгрупа (n = 30)	II підгрупа (n = 40)	Порівняння I та II підгруп, p
Зниження рівня плацентарних гормонів	12 (40,0)	5 (12,5)	0,014
Порушення кровоплину в артерії пуповини	8 (26,7)	4 (10,0)	0,08
Передчасне визрівання плаценти	16 (53,3)	10 (25,0)	0,02

зменшення випадків передчасного визрівання плаценти у вагітних пацієнок другої підгрупи порівняно з першою підгрупою (BP 2,13, 95% ДІ 1,13–4,02,  $p = 0,02$ ).

Таким чином, у II та III триместрах вагітності в жінок першої підгрупи спостерігалось достовірно більше випадків порушення функціональності плаценти, зокрема випадків зниження рівня плацентарних гормонів ( $p = 0,014$ ) і передчасного визрівання плаценти ( $p = 0,02$ ) порівняно з пацієнтками другої підгрупи.

Перебіг пологів і післяпологового періоду було проаналізовано в 26 проспективно обстежених жінок першої та у 38 пацієнок другої підгрупи (рис. 1).

Всі вагітності пацієнок підгруп клінічного дослідження та контрольної групи закінчилися пологами в термін. Аномалії пологової діяльності найчастіше проявлялися первинною слабкістю і мали місце у 8 (30,7%) породіль I підгрупи та у 5 (13,2%) другої підгрупи (BP 2,28, 95% ДІ 0,84–6,18,  $p = 0,11$ ).

Посилення пологів використовували у 10 (38,5%) породіль, які під час

підготовки до вагітності та протягом I триместру гестації отримували ФК 400 мкг/доба, та у 4 (10,5%) жінок, які в той самий час приймали Фемібіон Наталкер I, що містить 5-MTHF (активний метаболіт фолатів) (BP 3,65, 95% ДІ 1,28–10,4,  $p = 0,015$ ).

Кровотеча переважно виникала у ранньому післяпологовому періоді у 5 (19,2%) породіль першої підгрупи та у 2 (5,3%) другої (BP 3,65, 95% ДІ 0,77–17,42,  $p = 0,10$ ). Причиною кровотечі в жінок із анамнестичною втратою вагітності на ранньому терміні та генетичним поліморфізмом MTHFR C677T найчастіше був дефект посліду: він визначався у 4 (14,3%) випадках у першій підгрупі та у 1 (2,6%) породіллі другої підгрупи (BP 5,85, 95% ДІ 0,69–49,38,  $p = 0,105$ ).

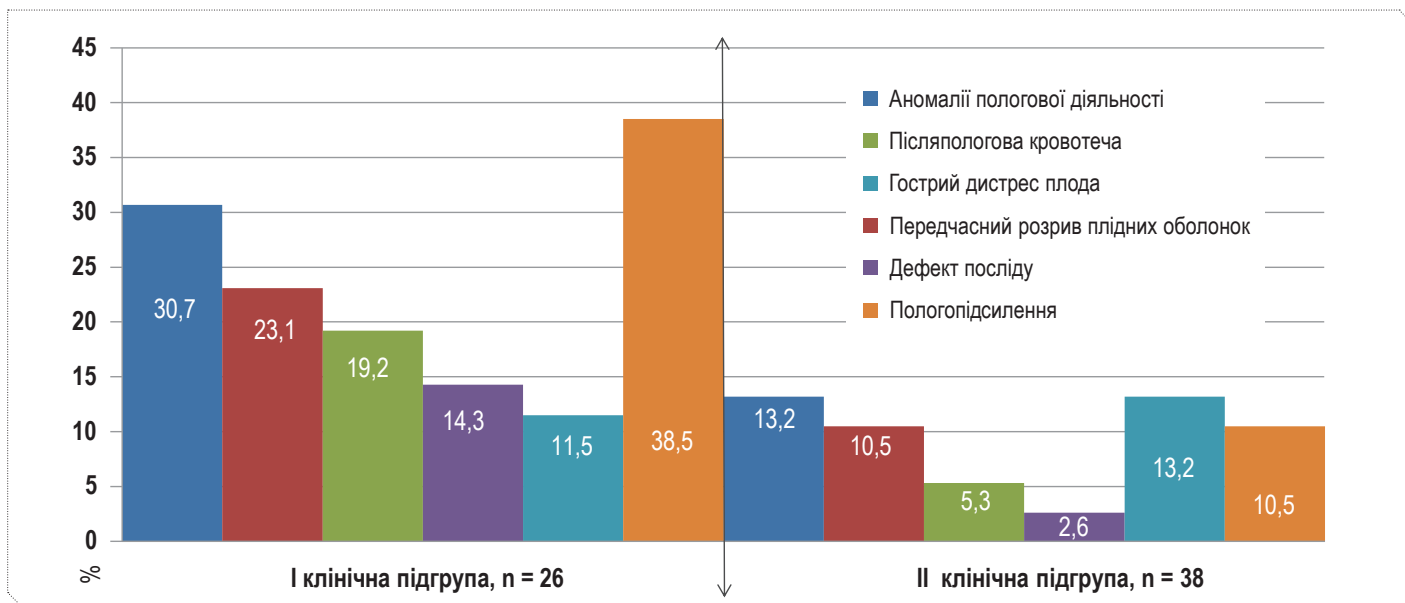
Вагітні, які були задіяні у нашому проспективному дослідженні, народили 64 дитини. Співвідношення хлопчиків і дівчаток було приблизно однаковим у всіх групах дослідження. Зріст новонароджених від пацієнок першої підгрупи в середньому склав  $48,11 \pm 1,18$  см, від жінок другої підгрупи –  $48,82 \pm 1,33$  см. Проте статистично вірогідна відмінність між клінічними підгрупами та контрольною групою вагітних була відсутня ( $p > 0,05$ ): середній зріст немовлят від жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) склав  $49,85 \pm 1,70$  см (табл. 4).

Середня вага новонароджених від пацієнок першої підгрупи становила  $3322,31 \pm 356,0$  г, від жінок другої групи –  $3512,89 \pm 272,0$  г. Статистично вірогідна відмінність від аналогічного показника в контрольній групі вагітних, де вага дітей склала  $3710,50 \pm 141,6$  г, не спостерігалась ( $p > 0,05$ ).

Усі новонароджені від матерів контрольної групи народилися в задовільному стані, на першій хвилині стан новонародженого за шкалою Апгар склав  $7,95 \pm 0,22$  бала, на п'ятій хвилині –

**Таблиця 4.** Стан новонароджених після пологів у обстежених жінок (n = 104)

Показники	I підгрупа (n = 26)	II підгрупа (n = 38)	Контрольна група (n = 40)
Зріст новонародженого, см	$48,12 \pm 1,18$	$48,82 \pm 1,33$	$49,85 \pm 1,70$
Вага новонародженого, г	$3322,31 \pm 356,0$	$3512,89 \pm 272,0$	$3710,50 \pm 141,6$
Оцінка стану за шкалою Апгар на першій хвилині, бали	$7,08 \pm 0,56$	$7,53 \pm 0,60$	$7,95 \pm 0,22$
Оцінка стану за шкалою Апгар на п'ятій хвилині, бали	$8,23 \pm 0,65$	$8,63 \pm 0,68$	$9,1 \pm 0,54$



**Рисунок 1.** Структура ускладнень під час пологів у жінок основної групи дослідження (n = 64)



9,1 ± 0,54 балу. Статистична вірогідність між групами дослідження не відзначена ( $p > 0,05$ ). Так, у I та II підгрупах стан немовляти за шкалою Апгар на першій хвилині склав у середньому  $7,08 \pm 0,56$  і  $7,53 \pm 0,60$  балу відповідно, на п'ятій хвилині –  $8,23 \pm 0,65$  і  $8,63 \pm 0,68$  балу відповідно.

Детальніша інформація відносно ранньої неонатальної патології, що була діагностована відразу після пологів, представлена на рисунку 2.

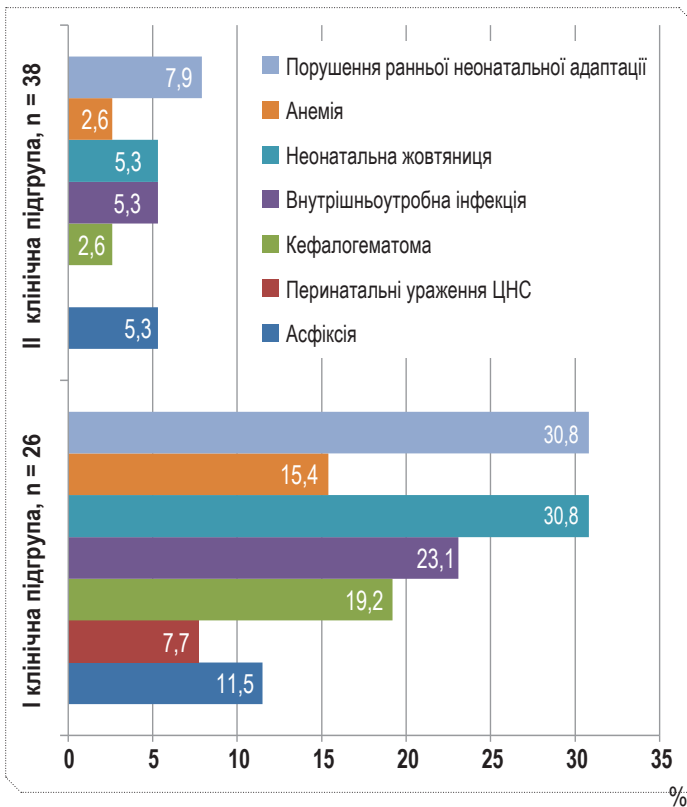


Рисунок 2. Структура неонатальних ускладнень немовлят від жінок основної групи дослідження (n = 64)

У першій підгрупі легку ступінь асфіксії при народженні (6 балів) мали 3 (11,5%) немовлят, у другій – 2 (5,3%) дітей (BP 2,19, 95% ДІ 0,39–12,22,  $p = 0,37$ ).

При аналізі випадків перинатальних уражень ЦНС (переважно гіпоксичного генезу) ми відзначили, що подібне ускладнення спостерігалось лише у 2 (7,7%) немовлят, народжених жінками першої підгрупи. У новонароджених від пацієнок другої підгрупи, так само, як і в контрольній групі, уражень ЦНС діагностовано не було.

Досить цікавим виявився результат стосовно порушень ранньої неонатальної адаптації, які були діагностовані у 8 (30,8%) немовлят від матерів першої підгрупи та у 3 (7,9%) – другої (BP 3,90, 95% ДІ 1,14–13,33,  $p = 0,03$ ).

Кефалогематоми були виявлені в обох клінічних підгрупах дослідження, найбільша їх кількість припадала на новонароджених від матерів першої підгрупи – 5 (19,2%) проти 1 (2,6%) випадку в другій підгрупі (BP 7,31, 95% ДІ 0,905–58,98,  $p = 0,06$ ). У дітей від матерів контрольної групи кефалогематою виявлено не було.

Також ми виявили майже достовірно меншу кількість випадків внутрішньоутробної інфекції новонароджених від

матерів другої підгрупи (5,3%) відносно першої (23,1%) (BP 4,39, 95% ДІ 0,96–20,06,  $p = 0,057$ ).

Відзначалася достовірно більша частка випадків неонатальної жовтяниці та анемії у немовлят, народжених від пацієнок першої підгрупи (BP 5,85, 95% ДІ 1,35–25,35,  $p = 0,018$ ).

Тобто в клінічній підгрупі, учасниці якої приймали комплекс вітамінів, що містив активний фолат – 5-MTHF, відзначалося достовірне зменшення випадків порушення ранньої неонатальної адаптації ( $p = 0,03$ ), неонатальної жовтяниці ( $p = 0,018$ ) й анемії ( $p = 0,11$ ) порівняно з аналогічним результатом у підгрупі, учасниці якої профілактично приймали ФК у дозі 400 мкг/доба.

Серед обстежених пацієнок не виявлено випадків тромботичних ускладнень у післяпологовому періоді. Крім того, при проведенні рекомендованого профілактичного курсу не було відзначено жодного випадку побічної дії вищевказаних препаратів на інші органи та системи.

## ВИСНОВКИ

Аналіз клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієнок пізнього репродуктивного віку з анамнестичними втратами вагітності у ранньому терміні гестації та генетичним поліморфізмом MTHFR C677T засвідчив кращий ефект призначення вітамінного комплексу з активним фолатом – метафоліном (препарат Фемібон Наталкер І) в порівнянні з монотерапією ФК у дозі 400 мкг/доба.

У жінок, які отримували вітамінний комплекс із 5-MTHF з 6–8-го тижнів прекоцепційної підготовки до 28 тижня вагітності, було діагностовано достовірне зменшення випадків ранніх втрат вагітності ( $p = 0,03$ ), анемії вагітних у I триместрі ( $p = 0,009$ ), прееклампсії ( $p = 0,014$ ), анемії в II та III триместрах вагітності ( $p = 0,001$ ), плацентарної дисфункції ( $p = 0,0005$ ), зниження рівня плацентарних гормонів ( $p = 0,014$ ), патології розвитку і локалізації плаценти ( $p = 0,0499$ ), затримки росту плода ( $p = 0,0499$ ), передчасного визрівання плаценти ( $p = 0,02$ ), необхідності підсилення пологів ( $p = 0,015$ ), порушення ранньої неонатальної адаптації ( $p = 0,03$ ), неонатальної жовтяниці ( $p = 0,018$ ), післяпологової анемії ( $p = 0,015$ ), порівняно з жінками, які в зазначений термін отримували лише ФК.

Не було виявлено жодного випадку побічної дії вказаних вище препаратів на організм матері та дитини.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коньков, Д.Г. Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков, А.В. Старовер // Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 92–96. Konkov, D.G., Starover, A.V. "Preventive treatment by L-arginine of gestational endotheliopathy in the first trimester of pregnancy." Health of woman 9 (2012): 92–6.
2. Россоха, З.І. Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом генів MTHFR, MTRR, MTR1 / З.І. Россоха, С.П. Кир'яченко, Н.Г. Горovenko // Мед. Перспективи. – 2018. – XXIII (2). – С. 85–91. Rossokha, Z.I., Kyriachenko, S.P., Gorovenko, N.G. "Comparative evaluation of genetic risk models of reproductive disorders caused by MTHFR, MTRR, MTR1 gene polymorphism." Medici perspektivi XXIII.2 (2018): 85–91.
3. Россоха, З.І. Роль міжгенної взаємодії MTHFR, MTRR, MTR1 у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнок із репродуктивними розладами / З.І. Россоха, С.П. Кир'яченко, Н.Г. Горovenko // Український Медичний Часопис. – 2018. – № 3 (125), Т. 2. – С. 1–5. Rossokha, Z.I., Kyriachenko, S.P., Gorovenko, N.G. "The role of MTHFR, MTRR, MTR1 intergenic interaction in the development of folate metabolism disturbance in patients with reproductive disorders." Ukrainian medical journal 3.125 (2018): 1–5.

#### 4. Коньков, Д.Г.

Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики преєклампсії / Д.Г. Коньков, О.В. Булаєнко, В.М. Дудник, В.В. Буран // Перинатологія і педіатрія. — 2016. — № 1. — С. 46–50.

Konkov, D.G., Bulavenko, O.V., Dudnik, V.M., Buran, V.V.

"The modern features of pathogenesis induced prevention of preeclampsia." Perinatologia i pediatriya 1.65 (2016): 46–50.

#### 5. Коньков, Д.Г.

Сучасні аспекти раціональної терапії загрозливого викидня / Д.Г. Коньков, А.В. Старовер, Н.Г. Буртяк // Здоров'я України. Тематичний випуск «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія». — 2016. — № 4 (24). — С. 50–52.

Konkov, D.G., Starovier, A.V., Burtiak, N.G.

"Modern aspects of rational therapy of threatened miscarriage." Zdorovia Ukrainy. Hinekologhiya. Akusherstvo. Reproduktohiya 4.24 (2016): 50–52.

#### 6. Третьякова, Т.Б.

Асоціація поліморфних маркерів генів метаболізму фолатів с ранніми втратами вагітності / Т.Б. Третьякова, Н.С. Демченко // Акушерство, гінекологія і репродукція. — 2018. — № 12 (1). — С. 42–52.

Tretyakova, T.B., Demchenko, N.S.

"Association between polymorphic genes of folate metabolism and early pregnancy losses." Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya 12.1 (2018): 42–52.

#### 7. Ходжаева, З.С.

Мутация гена MTHFR C677T и синдром репродуктивных потерь / З.С. Ходжаева, С.Л. Блинецкая // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2009. — № 6. — С. 339–343.

Khodjaeva, Z.S., Blinetskaya, S.L.

"The mutation of gene mthfr c677t and syndrome of reproductive losses." Vestnik rossyskogo universiteta Druzhby narodov. Medicina 6 (2009): 339–43.

#### 8. Greenberg, J.A., Bell, S.J., Guan, Y., et al.

"Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention." Rev Obstet Gynecol 4.2 (2011): 52–9.

#### 9. Hickey, S.E., Curry, C.J., Toriello, H.V.

"ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing." Genet Med 15.2 (2013): 153–6.

#### 10. Міністерство охорони здоров'я України.

Наказ №7 від 09.01.2014 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 липня 2011 року № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні"».

Ministry of Health of Ukraine.

Order No. 7 from 01.09.2014 "On amendments to the order of the Ministry of Health of Ukraine of July 15, 2011 No. 417 "On the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine".

#### 11. Smith, A.D., Kim, Y.L., Refsum, H.

"Is folic acid good for everyone?" Am J Clin Nutr 87.3 (2008): 517–33.

#### 12. Pietrzik, K., Bailey, L., Shane, B.

"Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics." Clin Pharmacokinet 49.8 (2010): 535–48.

#### 13. Shilpa, A.V., Zubaida, P.A., Rajalekshmi, G.

"Changes in homocysteine levels during normal pregnancy and preeclampsia and its relation with oxidative stress." Int J Res Med Sci 5 (2017): 330–4.

#### 14. Зайченко, А.В.

"Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки / А.В. Зайченко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. — 2018. — № 1. — С. 1–4.

Zaichenko, A.V.

"Folates and omega-3-PUFAs in obstetrics: more than prevention of neural tube defects." Zdorovia Ukrainy. Hinekologhiya. Akusherstvo. Reproduktohiya 1 (2018): 1–4.

#### 15. Курмачева, Н.А.

Беременность и полиморфизмы генів фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? / Н.А. Курмачева и др. // Доктор.ру. Гінекологія. Ендокринологія. — 2015. — № 14 (115). — С. 49–54.

Kurmacheva, N.A., et al.

"Pregnancy and polymorphisms of the folate cycle genes: what dose and form of folate to choose?" Doctor.ru. Gynecology. Endocrinology 14.115 (2015): 49–54.

#### 16. Czeizel, A.E., Dudas, I., Vereczkey, A., et al.

"Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects." Heart Defects Nutrients 5.11 (2013): 4760–75.

#### 17. Borzenko, I., Konkov, D., Kondratova, I., et al.

"Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia." Georgian Med News 11.296 (2019): 131–4.

#### 18. Konkov, D.G., Piskun, A.O., Taran, O.A., Kostur, G.V.

"Specialities of histomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia." Wiadomości Lekarskie 73.1 (2020): 151–5.

#### 19. Kutteh, W.H.

"Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss." Semin Reprod Med 33 (2015): 161–8.

#### 20. Musters, A.M., Koot, Y.E., van den Boogaard, N.M., et al.

"Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences." Hum Reprod 28 (2013): 398–405.

#### 21. Ota, K., Dambaeva, S., Han, A.R., et al.

"Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity." Hum Reprod 29 (2014): 208–19.

#### 22. Plana-Ripoll, O., Parner, E., Olsen, J., Li, J.

"Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population based cohort study." J Epidemiol Community Health 70 (2016): 424–9.

#### 23. Ramanathan, S., Kumar, D., Khanna, M., et al.

"Multi-modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract." World J Radiol 8 (2016): 132–41.

#### 24. Samson, K.L.I., Loh, S.P., Khor, G.L., et al.

"Effect of once weekly folic acid supplementation on erythrocyte folate concentrations in women to determine potential to prevent neural tube defects: a randomised controlled dose-finding trial in Malaysia." BMJ Open 10 (2020): e034598.

#### 25. Toth, B., Würfel, W., Bohlmann, M., et al.

"Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050)." Geburtshilfe Frauenheilkd 78 (2018): 364–81.

#### 26. Xu, Y., Ban, Y., Ran, L., et al.

"Relationship between unexplained recurrent pregnancy loss and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms." Fertil Steril 111.3 (2019): 597–603.

#### 27. Zhang, T., Sun, Y., Chen, Z., Li, T.

"Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage." BJOG 125 (2018): 414–20.

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛІЕВОЇ КИСЛОТИ І КОМПЛЕКСУ З АКТИВНИМИ ФОЛАТАМИ В ЖІНОК ІЗ ГЕНЕТИЧНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ MTHFR C677T ТА ЕМБРІОНАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ

О.Б. Ластовецька, аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.В. Булаєнко, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

В.В. Буран, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

**Мета дослідження** — оцінити клінічні ефекти використання вітамінного комплексу Феміобіон Наталкер, що містить метафолін, у жінок пізнього репродуктивного віку із генетичним поліморфізмом MTHFR C677T, які мали анамністичні ембріональні втрати.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 100 жінок пізнього репродуктивного віку з генетичним поліморфізмом MTHFR C677T та ембріональними втратами в анамнезі. Пацієнтки основної групи були розділені на дві підгрупи: перша — 45 жінок, які отримували препарати фолієвої кислоти (400 мкг на добу) та друга — 55 пацієнток, які отримували щодоби 1 таблетку вітамінного комплексу з активними фолатами Феміобіон Наталкер. Препарати починали приймати на догравідарному етапі, а закінчували на 28 тижні вагітності. До контрольної групи увійшло 40 практично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Параметри дослідження відображали відомості про особливості перебігу вагітності та пологів.

**Результати.** Після курсу профілактичного застосування вітамінного комплексу Феміобіон Наталкер порівняно із монотерапією фолієвою кислотою достовірно зменшилися випадки ранніх втрат вагітності ( $p = 0,03$ ), анемії вагітних у I триместрі ( $p = 0,009$ ), преєклампсії ( $p = 0,014$ ), анемії в II та III триместрах вагітності ( $p = 0,001$ ), плацентарної дисфункції ( $p = 0,0005$ ), зниження рівня плацентарних гормонів ( $p = 0,014$ ), патології розвитку та локалізації плаценти ( $p = 0,0499$ ), затримки росту плода ( $p = 0,0499$ ), передчасного визрівання плаценти ( $p = 0,02$ ), підсилення пологів ( $p = 0,015$ ), порушення ранньої неонатальної адаптації ( $p = 0,03$ ), неонатальної жовтяниці ( $p = 0,018$ ), післяпологової анемії ( $p = 0,015$ ). Не було виявлено жодного випадку побічної дії взаємних препаратів на організм матері та дитини.

**Висновки.** Застосування вітамінного комплексу, що містить активний фолат метафолін, жінками пізнього репродуктивного віку з генетичним поліморфізмом MTHFR C677T і ембріональними втратами в анамнезі позитивно впливає на перебіг вагітності, клінічну симптоматику, сприяє зниженню випадків патології плаценти, а також перинатальної патології та порушень ранньої неонатальної адаптації в новонароджених.

**Ключові слова:** ембріональні втрати, генетичний поліморфізм MTHFR C677T, плацентарна дисфункція, преєклампсія, фолієва кислота, Феміобіон Наталкер.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И КОМПЛЕКСА С АКТИВНЫМИ ФОЛАТАМИ У ЖЕНЩИН С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ MTHFR C677T И ЭМБРИОНАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

О.Б. Ластовецкая, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

О.В. Булаєнко, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. Н.І. Пирогова, г. Вінниця

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. Н.І. Пирогова, г. Вінниця

В.В. Буран, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького НМУ ім. Н.І. Пирогова, г. Вінниця

**Цель исследования** — оценить клинические эффекты использования витаминного комплекса Фемибийон Наталкер, содержащего метафолин, у женщин позднего репродуктивного возраста с генетическим полиморфизмом MTHFR C677T, которые имели анамнестические эмбриональные потери.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 100 женщин позднего репродуктивного возраста с генетическим полиморфизмом MTHFR C677T и эмбриональными потерями в анамнезе. Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: первая — 45 женщин, которые получали препараты фолієвої кислоти (400 мкг/сутки) и вторая — 55 пациенток, получавших ежедневно 1 таблетку витаминного комплекса с активными фолатами Фемибийон Наталкер. Прием препаратов начинался на догравидарном этапе, заканчивался на 28 неделе беременности. В контрольную группу вошли 40 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Исследуемые параметры отражали сведения об особенностях течения беременности и родов.

**Результаты.** После приема витаминного комплекса Фемибийон Наталкер по сравнению с монотерапией фолієвою кислотою удалось достоверно уменьшить случаи ранних потерь беременности ( $p = 0,03$ ), анемию беременных в I триместре ( $p = 0,009$ ), преєклампсію ( $p = 0,014$ ), анемию во II и III триместрах беременности ( $p = 0,001$ ), плацентарной дисфункции ( $p = 0,0005$ ), снижения уровня плацентарных гормонов ( $p = 0,014$ ), патологии развития и локализации плаценты ( $p = 0,0499$ ), задержки роста плода ( $p = 0,0499$ ), преждевременного созревания плаценты ( $p = 0,02$ ), родосудения ( $p = 0,015$ ), нарушения ранней неонатальной адаптации ( $p = 0,03$ ), неонатальной желтухи ( $p = 0,018$ ), послеродовой анемии ( $p = 0,015$ ). Не было выявлено ни одного случая побочного действия указанных препаратов на организм матери и ребенка.

**Выводы.** Применение витаминного комплекса, содержащего активный фолат метафолин, женщинами позднего репродуктивного возраста с генетическим полиморфизмом MTHFR C677T и эмбриональными потерями в анамнезе положительно влияет на клиническую симптоматику, способствует уменьшению числа случаев перинатальной патологии и нарушений ранней неонатальной адаптации.

**Ключевые слова:** эмбриональные потери, генетический полиморфизм MTHFR C677T, плацентарная дисфункция, преєклампсія, фолієва кислота, Фемибийон Наталкер.

### EFFECTIVENESS OF THE PREVENTIVE USE OF FOLIC ACID AND COMPLEX WITH ACTIVE FOLATES IN WOMEN WITH MTHFR C677T GENETIC POLYMORPHISM AND WITH HISTORY OF EMBRYONIC LOSS

O.B. Lastovetska, graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.V. Bulavenko, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

D.G. Konkov, MD, professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

V.V. Buran, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

**Objective:** to evaluate the clinical efficacy and safety of Femibion Natalcare vitamin complex containing metafolin in women of late reproductive age with MTHFR C677T genetic polymorphism who had anamnestic embryonic losses.

**Materials and methods.** Study included 100 women of late reproductive age with MTHFR C677T genetic polymorphism and anamnestic embryonic losses. Patients of main group were divided in subgroups: first — 45 women who received folic acid (400 mcg per day) and second — 55 patients who received vitamin complex Femibion Natalcare 1 tablet daily. Prescription of medications began before preconception (6–8 weeks), intake ended at 28 weeks of gestation. Control group included 40 healthy women with physiological pregnancy. The studied parameters reflected information about the features of the pregnancy and birth.

**Results.** After a course of prophylactic supplementation with Femibion Natalcare compared with monotherapy of folic acid, it was possible to reliably reduce cases of early pregnancy loss ( $p = 0,03$ ), anemia in I trimester ( $p = 0,009$ ), preeclampsia ( $p = 0,014$ ), anemia in II and III trimesters ( $p = 0,001$ ), placental dysfunction ( $p = 0,0005$ ), decrease in the level of placental hormones ( $p = 0,014$ ), pathology of placental development and localization ( $p = 0,0499$ ), fetal growth retardation ( $p = 0,0499$ ), premature maturation of placenta ( $p = 0,02$ ), induction of labor ( $p = 0,015$ ), disorders of neonatal adaptation ( $p = 0,03$ ), neonatal jaundice ( $p = 0,018$ ), postpartum anemia ( $p = 0,015$ ). There were no cases of side effects of drugs on the mother and child.

**Conclusions.** The use of a vitamin complex containing active folate metafolin for women of late reproductive age with MTHFR C677T genetic polymorphism and anamnestic embryonic losses had a positive effect on clinical symptoms, helps to reduce cases of perinatal pathology and impaired early neonatal adaptation.

**Keywords:** embryonic loss, MTHFR C677T genetic polymorphism, placental dysfunction, preeclampsia, folic acid, Femibion Natalcare.