

СОНОГРАФІЧНІ МАРКЕРИ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ

Т. Д. К. АЛІЄВА

*Харківський національний медичний університет,
Український інститут клінічної генетики, Харків, Україна*

Проаналізовано статистику за 2008–2018 рр. по Харківській області і Україні про репродуктивні втрати, пов'язані з поліморфізмом генів фолатного циклу, деякими іншими видами поліморфізму, епігенетичними факторами, які збільшують ризики несприятливого результату вагітності. Подано відомості про кількість обстежених вагітних за допомогою ультрасонографічного та біохімічного досліджень на рівні альфа-фетопротеїну, хоріонічного гонадотропіну та вільного естріолу в рамках програм селективного скринінгу вагітних. Запропоновано напрямки зниження репродуктивних втрат, у тому числі комплексне обстеження вагітних із використанням ультрасонографії, біохімічних та молекулярно-генетичних методів діагностики генетичних хвороб і вад розвитку плода.

Ключові слова: поліморфізм генів фолатного циклу, репродуктивні втрати, невиношування вагітності, вроджені вади розвитку плода, ультрасонографія.

Серед причин репродуктивних втрат (РВ) найбільш значущими є замерла вагітність, передчасні пологи, аномалії розвитку плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, внутрішньоутробна смерть плода, народження недоношених дітей [1]. Відомо, що приблизно 20% вагітностей належать до групи високого ризику щодо невиношування [2]. Ускладнена вагітність напряму асоційована із материнською захворюваністю та смертністю. За даними K. Lamont et al. [3], ризик замерлої вагітності більший у матерів, які в анамнезі вже мали такий випадок (від 2,5 до 0,4% відповідно; відношення шансів (ВШ): 4,83 [95% ДІ 3,77–6,18]). У термін 20–25 тиж гестації значно збільшуються шанси на виживання екстремально недоношених немовлят, проте залишаються високими показники неврологічних та когнітивних порушень у таких дітей. У 15,5% випадків у них діагностують також серцево-судинні захворювання (11% – кардіоміопатія) та інші патології, які без належного лікування стають причинами смерті, а саме: геморагії (11,4%), гіпертензивні порушення (7,4%), інфекції (12,7%) та тромбоемболічні стани (9,2%).

Приблизно 50–70% спорадичних переривань вагітності на ранніх строках (< 10 тиж гестації) обумовлені наявністю летальної кількості хромосомних аномалій, зокрема моно- та трисоміями, поліпloidією тощо [4]. Частка повторних втрат вагітності може бути асоційована із високою частотою хромосомних порушень сперми. Український інститут клінічної генетики (м. Харків) та деякі приватні лабораторії з 10-го тижня вагітності проводять точні та чутливі пренатальні аналізи крові матері на ДНК плода із секвенуванням геному, які дають змогу провести повну перевірку всіх 23 хромосомних пар. Особливу увагу звертають на 9-ту, 13-ту, 16-ту, 18-ту, 21-шу хромосомні пари. Три-

сомія по хромосомі 13 спричиняє синдром Патау, по хромосомі 18 – синдром Едвардса, по хромосомі 21 – синдром Дауна. У діагностичному плані важливі випадки також непарності статевих хромосом, а саме – моносомія X (синдром Тернера), трисомії XXX, XXУ (синдром Клайнфельтера) та ХУУ (синдром Якоба). Зазвичай також проводять діагностику мікрodelеційних синдромів. Але частина генетичних змін, яка істотно впливає на виникнення вроджених вад розвитку плода та невиношування, не пов'язана з непарністю хромосом, а залежить від епігенетичних механізмів метилювання ДНК і ремоделювання хроматину, зокрема з поліморфними генами, що регулюють фолатний цикл [5].

Уроджені вади розвитку мають до 3% усіх новонароджених у світі, разом зі спадковими хворобами статистика досягає 5,5%. Пренатальна діагностика дає змогу запобігти народженню дітей із некоригованими тяжкими вадами розвитку. Завдяки методам прямої діагностики та прогнозування можна своєчасно перервати патологічну вагітність або максимально скоригувати її перебіг та наслідки. Про укладанні прогнозів та плануванні скринінгових досліджень враховують інформативність і вартість різних методів діагностики вроджених вад розвитку (інструментальних, біохімічних, цитогенетичних), забезпеченість лікувальних закладів обладнанням, кваліфікацію наявного персоналу клінік [6]. Враховують можливості виявлення ізольованих та поєднаних хромосомних порушень і вад розвитку. За даними В. В. Артющенко [7], ізольовані патології становлять близько 20% усіх випадків вроджених вад розвитку, поєднані – 50–60%. За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) визначають найбільші показники вроджених вад серця (11,7%), якщо

воно проведено вперше у термін після 20 тиж вагітності. Біохімічні та цитогенетичні маркери більш інформативні, ніж ультразвукові, на ранніх термінах вагітності — до 20 тиж.

Мета дослідження — встановити значення поєднання поліморфізму генів фолатного циклу з іншими епігенетичними факторами, які впливають на показники репродуктивних втрат, першочерговість та значення використання інструментальних та лабораторних методів діагностики факторів ризику невиношування вагітності та розвитку аномалій плода; визначити можливість використання сонографічних маркерів у поєднанні з біохімічними та цитологічними генетичними маркерами патологічного перебігу вагітності для своєчасної корекції патологічних станів у масштабах популяції Харківського регіону та України.

Методами системного та демографічного аналізу вивчено показники біохімічного і сонографічного обстеження вагітних Харківського регіону щодо ризиків невиношування та виникнення вад розвитку порівняно з аналогічними показниками по Україні. Дослідження охоплює період 2008–2018 рр. Співставлено статистичні дані [8] з даними власних досліджень. При УЗД плодів жінок з обтяженим акушерським анамнезом та з підозрою на розвиток вроджених вад розвитку плоду в Харківському медико-генетичному центрі проводилася ехографія на апаратах серії Aloka (Японія) з частотою генерування ультразвукових хвиль від 3,5–5 МГц тривалістю 10–15 хв, з оцінкою стану скелета, серця, великих судин, підшлункової залози, печінки, нирок. Оцінювалися розміри і контури органів, ехогенність і ехоструктура паренхіми, характер судинного малюнка. Отримані результати співставляли з даними цитогенетичної та молекулярної діагностики.

За допомогою УЗД у жінок було встановлено вади розвитку плода, більшість з яких розподілено за локалізацією на вади розвитку центральної нервової системи (ЦНС) (Q00–Q07 за МКХ), нирок і сечовивідних шляхів (Q60–Q64), скелета (Q77–Q78), органів травлення (Q38–Q45), передньої черевної стінки (Q79.2, Q79.3), серця і судин (Q20–Q28), кистей і стоп (Q66, Q69, Q70), обличчя (Q11, Q35, Q37), множинні вади розвитку (Q89.7). Результати спостережень за жінками з терміном вагітності до 22 тиж у період 2008–2018 рр. наведено у табл. 1, 2.

Аналіз наведених даних за досліджений період указує на перемінливе зростання загальної кількості виявлених вад розвитку плода у Харківському регіоні при помірному зменшенні таких в Україні. Найбільші показники вад різних систем та органів стабільно належать до ЦНС, нирок і сечовивідних шляхів, серця і судин, а також множинних вад розвитку. Низькі показники виявлення генетичної патології у жінок із вагітністю до 22 тиж без обтяженого акушерського анамнезу вказують на дефекти в організації масових скринінгових обстежень вагітних у сучасних умовах. Деякі до-

слідники також відзначають недостатню пренатальну допомогу у групі більш старших жінок [9].

Дані щодо вад розвитку плода в Україні та у Харківському регіоні після 22 тиж вагітності за період 2008–2018 рр. містяться у табл. 3, 4.

Виявлення вроджених вад розвитку (ВВР) перебуває у прямій залежності від організації пренатальної діагностики. Показаннями до її проведення є вік жінки більше 35 років, наявність у родині дітей із хворобою Дауна або іншими хромосомними хворобами, з множинними вадами, два й більше спонтанних аборти на ранніх термінах вагітності, інфекційні захворювання (краснуха, гепатит, токсоплазмоз), приймання деяких фармпрепаратів напередодні або у ранніх термінах вагітності, опромінення одного з батьків перед зачаттям.

Відомо, що генетичні аномалії визначаються в 50–60% випадків повторної втрати вагітності, але в майже 50% випадків достовірно встановити причину втрати не вдається [10]. За даними Y. Ouyang et al. [11], частота хромосомних аномалій достовірно ($p < 0,05$) змінюється відносно періоду розвитку: 9,1% визначається на преємбріональному, 69,2% — на ембріональному та 33,3% — на фетальному етапі [11]. Ці дослідники також відзначили достовірну ($p < 0,001$) різницю частоти порушень каріотипу залежно від стадії розвитку плода. За даними державної статистики України та державної медичної статистичної звітності (форма 20) лікувально-профілактичних закладів Харківського регіону за період 2008–2018 рр. нами було досліджено залежність виявлених вад розвитку та дитячої смертності у доношених та недоношених новонароджених із різною масою тіла при народженні (обрахована кількість зареєстрованих випадків) (табл. 5, 6).

Із загальної кількості померлих новонароджених виокремлені недоношені, ризик смерті яких значно вищий навіть без виявлених вад розвитку. Статистично значущі відмінності ризиків смерті зафіксовано у групах плодів із масою від 500 до 999 г та від 1000 г і більше. Статистично достовірними відмінності вважали при $p < 0,05$. Окрім епігенетичних факторів, всі дослідники приділяють увагу хромосомним аномаліям та факторам ризику щодо їх виникнення з боку батьків. Так, ризики хромосомних аномалій значно зростають із віком матері [4]. Клінічно значущі хромосомні аномалії визначають більше ніж у половині всіх випадків втрат вагітностей. Так, T. Sahoo et al. [12] зазначили таку в 53,7% випадків. У 94% із встановлених випадків ці аномалії стали безпосередньою причиною втрати вагітності. Автори також відзначили найбільшу частоту таких аномалій на ембріональному етапі (54,89%) і найменшу — на фетальному (18,18%). Цей розподіл слід урахувати при організації як скринінгових, так і цільових (для жінок із обтяженим акушерським анамнезом) медико-генетичних досліджень.

При переважній більшості випадків загибелі плода у терміни 20–40 тиж вагітності своєчасна

Таблиця 1

Вади розвитку плода різних локалізацій до 22 тижнів вагітності, що виявлені акушерською та медико-генетичною службами у Харківській області за період 2008–2018 рр.

Рік	Вади розвитку									
	центральної нервової системи	нирок і сечовивідних шляхів	скелета	органів травлення	передньої черевної стінки	серця і судин	кистей і стоп	обличчя	множинні вади розвитку	всього
2008	23	13	3	4	12	5	1	2	19	113
2009	37	13	4	1	9	37	3	3	22	171
2010	40	29	7	4	8	31	4	3	32	208
2011	32	23	7	2	5	44	1	10	35	226
2012	38	20	6	7	8	52	2	8	41	247
2013	53	27	8	8	12	60	5	11	33	285
2014	28	30	6	3	17	70	5	6	59	310
2015	46	23	3	0	9	61	4	6	47	291
2016	36	23	8	12	4	40	3	9	40	269
2017	62	34	6	12	6	72	1	11	49	346
2018	35	26	8	5	3	83	4	10	58	318

Таблиця 2

Вади розвитку плода різних локалізацій до 22 тижнів вагітності, виявлені акушерською та медико-генетичною службами в Україні за період 2008–2018 рр.

Рік	Вади розвитку									
	центральної нервової системи	нирок і сечовивідних шляхів	скелета	органів травлення	передньої черевної стінки	серця і судин	кистей і стоп	обличчя	множинні вади розвитку	всього
2008	836	531	70	152	223	496	74	111	496	3247
2009	832	508	80	83	186	430	70	99	499	3126
2010	800	465	97	88	144	501	52	95	512	3048
2011	857	469	99	90	161	588	109	143	560	3371
2012	910	550	87	124	159	684	88	121	615	3547
2013	849	560	91	90	148	646	122	123	718	3685
2014	728	495	104	127	185	678	100	124	689	3586
2015	654	445	75	96	150	673	80	116	538	3145
2016	624	421	96	107	125	584	94	97	488	2927
2017	662	384	95	91	109	617	93	115	511	2972
2018	554	357	111	92	102	539	85	112	535	2823

діагностика аномалій їх розвитку не відбувається, що свідчить про недостатнє використання поширеного неінвазивного, а ще швидкого безпечного та доступного методу пренатальної діагностики — УЗД, яке проводиться у плановому порядку всім вагітним, що перебувають на обліку. У терміни вагітності до 20 тиж цим методом установлюють термін вагітності, особливості розвитку кісток черепа (наприклад, у деталях вивчають щелепи, носову кістку), а також визначають величину шийної складки, розміри (наприклад, біпаріетальний розмір голівки плода). До 90% усіх ВВР відзначають ще у I триместрі вагітності за допомогою УЗД [13]. Так, у терміни 11–14 тиж лише за допомогою трансвагінального УЗД виявляють

до 53,7% грубих вад розвитку. Деякі ехографічні ознаки вад розвитку можуть бути виявлені лише у II та III триместрах вагітності, наприклад деструктивні ураження об'ємних структур головного мозку. Результати УЗД співставляють із результатами маркерів крові, асоційованими з вагітністю (альфа-фетопротеїну, хоріонічного гонадотропіну та некон'югованого, або вільного, естріолу). Кількість цих біохімічних досліджень в Україні за період 2008–2018 рр. розраховано за результатами звітності про надання медико-генетичної допомоги (табл. 7).

Оптимальним є поєднання лабораторних та інструментальних досліджень, однак найбільше значення на практиці має саме ультрасоногра-

Таблиця 3

Вади розвитку плода різних локалізацій після 22 тижнів вагітності, що виявлені акушерською та медико-генетичною службами у Харківській області за період 2008–2018 рр.

Рік	Вади розвитку									
	центральної нервової системи	нирок і сечовивідних шляхів	скелета	органів травлення	передньої черевної стінки	серця і судин	кистей і стоп	обличчя	множинні вади розвитку	всього
2008	6	18	7	8	2	10	1	0	10	91
2009	10	39	1	5	4	59	3	4	11	177
2010	21	33	2	7	4	40	3	4	13	160
2011	13	28	4	4	0	79	1	3	11	163
2012	16	32	0	7	1	65	0	4	17	167
2013	18	38	2	11	3	56	2	3	11	180
2014	21	43	2	2	1	71	2	2	16	168
2015	20	48	4	7	2	92	3	5	14	223
2016	26	33	3	10	2	71	3	4	10	181
2017	12	30	0	10	2	69	1	4	12	158
2018	17	40	0	8	0	64	3	4	4	163

Таблиця 4

Вади розвитку плода різних локалізацій після 22 тижнів вагітності, що виявлені акушерською та медико-генетичною службами в Україні за період 2008–2018 рр.

Рік	Вади розвитку									
	центральної нервової системи	нирок і сечовивідних шляхів	скелета	органів травлення	передньої черевної стінки	серця і судин	кистей і стоп	обличчя	множинні вади розвитку	всього
2008	262	474	42	124	22	252	26	62	130	1479
2009	253	434	33	98	36	349	29	54	116	1499
2010	276	513	43	104	33	301	33	58	144	1618
2011	217	528	49	82	23	387	52	66	122	1627
2012	230	534	33	129	26	419	50	59	116	1708
2013	226	533	64	144	33	384	49	52	106	1707
2014	233	456	56	150	28	442	48	73	112	1705
2015	217	418	34	85	18	347	44	59	99	1413
2016	197	392	30	79	39	343	54	71	104	1390
2017	135	360	40	107	13	327	40	47	84	1260
2018	139	330	26	77	21	306	36	37	76	1150

фічне. Особливу увагу у перинатальній ехографії приділяють ЦНС. За результатами досліджень головного та спинного мозку приймають рішення про пролонгування або переривання вагітності, обирають акушерську тактику. Для виявлення дефектів ЦНС призначають УЗД у терміни вагітності 11–14, 19–21 та 30–33 тиж, коли вже існують початкові ознаки більшості вад розвитку нервової системи [14]. Окрім дослідження кісток скелетного черепа, основних структур головного та спинного мозку, комірною простору, профілю орбіт, носових кісток, при вивченні ехографічної анатомії визначають орієнтацію та розвиток серця, передньої черевної порожнини, шлунка,

кишківника, сечового міхура, хребцевого стовбура та кінцівок. Ехографічні ознаки патології у деяких випадках є прямими показаннями до проведення інвазивних біохімічних та цитогенетичних досліджень плода. Так, незважаючи на те що у 75% плодів із синдромом Дауна виявляються специфічні відхилення товщини комірною простору (шийної складки), остаточно діагноз ставиться шляхом каріотипування [15]. Чутливість УЗД при різних значущих вроджених вадах розвитку варіює від 100% (при аненцефалії, спинномозковій грижі, гідроцефалії) до 45% при мікроцефалії, тому поєднання з лабораторними методами діагностики цілком виправдане. Використання

Таблиця 5

Кількість плодів та новонароджених у Харківській області за період 2008–2018 рр., які померли протягом 0–6-ї доби після народження, та їх розподіл за ознакою доношеності

Рік	Маса тіла при народженні у грамах								Із загальної кількості померлих		
									недоношені	померли в перші 0–24 год після народження	
	до 500	500–999	1000–1499	1500–1999	2000–2499	2500–2999	3000–3499	3500 і більше		500–999 г	1000 г і більше
2008	0	38	23	17	8	16	11	14	83	15	36
2009	1	34	18	14	6	11	12	15	73	15	32
2010	1	36	17	8	9	11	9	11	69	14	20
2011	1	30	23	10	8	8	13	7	69	13	22
2012	0	30	22	6	7	8	7	7	65	12	22
2013	1	25	16	7	8	5	6	4	57	9	16
2014	1	30	13	5	13	3	8	9	63	7	17
2015	0	41	16	9	8	9	9	4	75	7	11
2016	0	24	9	5	4	8	10	6	45	8	10
2017	0	25	16	7	6	5	11	2	55	7	5
2018	2	16	10	8	4	6	3	6	41	4	12

Таблиця 6

Кількість плодів та новонароджених в Україні за період 2008–2018 рр., які померли протягом 0–6-ї доби після народження, та їх розподіл за ознакою доношеності

Рік	Маса тіла при народженні у грамах								Із загальної кількості померлих		
									недоношені, 500–999 г	померли в перші 0–24 год після народження	
	до 500	500–999	1000–1499	1500–1999	2000–2499	2500–2999	3000–3499	до 500		1000–1499 г	1500–1999 г
2008	24	564	341	275	256	225	274	303	1 412	266	621
2009	14	505	362	238	215	228	271	248	1 321	254	584
2010	17	502	311	213	189	203	242	255	1 204	271	556
2011	21	514	317	202	186	181	252	210	1 207	215	495
2012	23	534	300	203	195	178	205	195	1 232	225	473
2013	27	459	262	165	159	156	184	166	1 047	198	376
2014	27	385	229	125	149	120	173	153	916	155	350
2015	21	377	207	136	109	135	173	125	866	151	345
2016	24	354	176	111	113	130	139	136	784	142	260
2017	18	374	214	127	117	117	125	85	847	157	251
2018	33	307	177	103	82	85	114	88	708	171	255

УЗ-апаратів із 3/4D значно підвищує точність діагностики.

Установлено кореляції між кількістю навколоплідних вод та внутрішньоутробними вадами розвитку. Так, за даними З. Н. Раххал [16], ступінь тяжкості багатоводдя прямо пропорційно корелює ($r = 0,6$) з частотою ВВР плода.

У терміни 20–40 тиж детальніше досліджують анатомічні структури плода, щоб виключити можливі патології розвитку, оцінюють переважно функціональну складову плаценти, її розташуван-

ня. При проведенні скринінгових досліджень важливим є охоплення вагітних жінок регіону та країни. Тому ми також дослідили кількість проведених УЗД вагітних за період 2008–2018 рр. (табл. 8).

За зазначений період більшість УЗД із приводу підозри на наявність ВВР плода як у Харківській області, так і в Україні були пов'язані з роботою медико-генетичної мережі. Зокрема, у 2008 та 2009 рр. таких досліджень було 100%, в інші роки — від 52,5 до 99,5% від їх загальної кількості. У зв'язку з розвинутою процедурою

Таблиця 7

Результати біохімічних досліджень у рамках програм селективного скринінгу вагітних в Україні за період 2008–2018 рр.

Рік	Дослідження	Обстежено жінок		Відхилення, виявлені у програмах селективного скринінгу	Кількість виявлених відхилень, підтверджених іншими методами
		загалом	у т. ч. у медико-генетичній мережі		
2008	Альфа-фетопротеїн	93 547	52 591	5 813	606
	Хоріонічний гонадотропін	86 251	50 166	7 241	919
	Вільний естріол	32 845	14 338	1 540	234
2009	Альфа-фетопротеїн	77 613	36 469	5 744	575
	Хоріонічний гонадотропін	72 478	31 516	6 982	882
	Вільний естріол	33 725	11 718	1 247	226
2010	Альфа-фетопротеїн	79 721	33 854	5 355	579
	Хоріонічний гонадотропін	78 150	33 692	6 424	938
	Вільний естріол	40 667	11 642	1 495	499
2011	Альфа-фетопротеїн	80 617	33 780	4 846	582
	Хоріонічний гонадотропін	86 086	35 796	7 178	1 005
	Вільний естріол	46 884	16 908	1 919	234
2012	Альфа-фетопротеїн	85 670	44 910	5 595	745
	Хоріонічний гонадотропін	84 241	39 881	9 338	1 193
	Вільний естріол	45 449	14 470	2 696	354
2013	Альфа-фетопротеїн	82 444	39 852	8 236	779
	Хоріонічний гонадотропін	83 682	38 966	10 165	1 332
	Вільний естріол	48 232	11 854	2 772	839
2014	Альфа-фетопротеїн	62 493	29 751	4 599	633
	Хоріонічний гонадотропін	62 720	27 188	6 449	876
	Вільний естріол	36 971	9 105	1 655	326
2015	Альфа-фетопротеїн	52 967	17 984	3 167	481
	Хоріонічний гонадотропін	57 832	21 292	6 800	654
	Вільний естріол	41 604	9 618	1 872	269
2016	Альфа-фетопротеїн	51 062	20 097	3 263	572
	Хоріонічний гонадотропін	53 295	20 244	5 657	758
	Вільний естріол	35 454	7 338	1 214	337
2017	Альфа-фетопротеїн	37 729	17 398	2 869	508
	Хоріонічний гонадотропін	38 899	17 639	4 955	760
	Вільний естріол	26 323	7 774	875	316
2018	Альфа-фетопротеїн	33 706	16 025	1 885	547
	Хоріонічний гонадотропін	34 994	17 095	4 482	728
	Вільний естріол	24 164	8 322	836	372

скринінгу ризику втрати вагітності мимовільним чином зменшуються, але у термін 8–12 тиж РВ зростають, за даними дослідників [17], від 28 до 70% (розбіжності можна пояснити різними методиками підрахунків). Доведено, що ризик втрати вагітності збільшується на 1–2% щороку для втрат у термін < 8 тиж гестації та < 1% – 8–12 тиж. РВ невиношування характеризуються загальною кількістю абортів, кількістю спонтанних абортів

та завмерлих вагітностей, що призвели до абортів. Ці дані були обраховані нами за результатами державної медичної статистичної звітності (форма 13) та подані за період дослідження у табл. 9.

Багато робіт присвячено зв'язку поліморфізму генів та РВ. Під час наших досліджень встановлено зв'язок хромосомного поліморфізму генів С677Т МТНFR и А66G МТRR та пов'язаних із ним порушень активності ферментів фолатного

Таблиця 8

Кількість ультразвукових досліджень, проведених вагітним жінкам із приводу підозри на наявність вроджених вад розвитку плода, в Україні та Харківській області за період 2008–2018 рр.

Рік	Україна		Харківська область	
	проведено досліджень	у тому числі в медико-генетичній мережі	проведено досліджень	у тому числі в медико-генетичній мережі
2008	153 610	127 584	5 129	5 129
2009	145 001	137 527	6 035	6 035
2010	151 087	140 278	19 357	12 023
2011	154 881	124 323	8 988	8 263
2012	154 467	132 417	9 087	8 512
2013	162 611	136 928	9 670	8 878
2014	131 970	87 551	7 333	6 968
2015	124 005	83 199	8 565	8 525
2016	119 927	75 751	7 788	7 540
2017	103 604	50 898	7 991	4 196
2018	110 670	50 028	18 836	18 385

Таблиця 9

Кількість абортів в Україні та Харківській області за період 2008–2018 рр.

Рік	Україна			Харківська область		
	загальна кількість абортів за рік	у тому числі спонтанних абортів	у тому числі завмерлих вагітностей	загальна кількість абортів за рік	у тому числі спонтанних абортів	у тому числі завмерлих вагітностей
2008	201 087	15 325	18 070	7 661	557	966
2009	181 064	13 863	18 249	6 761	459	768
2010	164 467	14 443	18 232	6 734	431	666
2011	156 193	16 535	20 283	6 845	420	978
2012	141 396	16 640	21 346	6 214	415	977
2013	137 976	16 787	22 564	6 104	448	1 119
2014	109 358	13 387	17 966	5 876	376	987
2015	101 863	12 711	17 549	5 763	377	985
2016	96 242	12 417	17 404	5 566	328	908
2017	88 844	11 799	16 444	5 279	329	851
2018	81 448	11 062	15 382	4 732	283	720

циклу у матері з формуванням РВ [18]. Інші дослідники [19] встановили взаємозв'язки поліморфізму генів імуномодулюючих білків та частоти повторної втрати вагітності, а саме – поліморфізму генів інтерлейкінів (ІЛ)-1 β (-511С/Т), ІЛ-6 (-634С/Г), ІЛ-10 (-1082Г/А, -819Т/С) та ІЛ-18 (-137Г/С, 105Г/А) з показниками достовірності: $p = 0,02$; 95% ДІ 0,77 [0,62; 0,96]; $p < 0,001$; 95% ДІ 2,91 [2,01; 4,22]; $p = 0,01$; 95% ДІ 0,80 [0,67; 0,96]; $p < 0,01$; 95% ДІ 0,66 [0,49; 0,89]; $p < 0,01$; 95% ДІ 1,69 [1,24; 2,31]; $p = < 0,01$; 95% ДІ 1,41 [1,17; 1,70] відповідно. Ще один поліморфізм (гена СУР1А1) є достовірно асоційованим із повторною втратою вагітності [20]: ВШ асоціації варіації rs4646903 становили для рецесивного 1,72 [95% ДІ 1,13–2,61]; кодомінантного: алелі СС та ТТ:

1,74 [95% ДІ 1,12–2,71] та алелі СС та СТ: 1,67 [95% ДІ 1,07– 2,62]; алельний аналіз: 1,27 [95% ДІ 1,07–1,50].

Частота невиношування вагітності достовірно ($p < 0,001$) збільшувалася із віком матері, при цьому ВР становив 2,30 (95% ДІ 1,96–2,70) для групи жінок 35–39 років та 4,05 (95% ДІ 3,11–5,27) – 40 і більше років [21]. Достовірно ($p < 0,001$) також збільшується частота завмерлої вагітності та передчасних пологів. Плануванню заходів пре-концепційної підготовки до вагітності присвячено багато уваги, а фактор віку вважають керованим.

Іншим умовно керованим фактором ризику розвитку патології вагітності, асоційованої з РВ, є ожиріння. Надмірний гестаційний набір ваги асоційований із розвитком зворотних ефектів ва-

гітності [22, 23]. Незважаючи на це, лише 30–40% жінок у США набирають вагу у референсних рекомендованих межах. Очевидно, що ожиріння із ІМТ > 30 кг/м² є незалежним фактором ризику повторної втрати вагітності [4, 24, 25], підвищує ризик невиношування, вроджених вад розвитку, завмерлої вагітності. Це значний фактор ризику розвитку супровідної патології вагітності. Крім того, ожиріння ускладнює трансабдомінальне УЗД.

Із результатів проведеного дослідження випливають такі висновки. За кількістю ВВР плода Харківська область не відрізняється від більшості областей України за відносними показниками (на 100 тис. населення). Україна має показники ВВР на рівні усереднених світових показників, а причина кожного другого випадку розвитку ВВР також залишається нез'ясованою. Головним методом ранньої діагностики ВВР в Україні є УЗД. При підозрі на ВВР ультрасонографічних досліджень проводиться достатньо, але скринінгові дослідження не охоплюють третину вагітних без обтяженого попередніми РВ акушерського анамнезу. Недостатнім також є скринінгове обстеження вагітних на альфа-фетопротеїн, хоріонічний гонадотропін та вільний естріол. Поєднання цих біохімічних досліджень з УЗД у скринінгових програмах пренатальної діагностики ВВР дає змогу зменшити

рівень РВ. Тому покращення скринінгових програм є перспективним напрямком вирішення проблеми високих РВ у країні та Харківському регіоні порівняно із середніми європейськими показниками.

Недостатніми також треба вважати дослідження епігенетичних факторів ризику РВ. Зокрема, медико-генетичною службою не часто вивчаються поліморфізм генів фактора росту ендотелію судин, фолатного циклу, інтерлейкінів та низки інших генів, достовірний зв'язок яких із ранньою втратою вагітності, ВВР та іншими факторами РВ доведений сучасною наукою. Хромосомні хвороби вивчені вітчизняною наукою і діагностуються лікарями практичної охорони здоров'я значно краще.

Позитивним моментом роботи лікарів практичної охорони здоров'я є адекватне врахування ризиків супровідної патології вагітності (наприклад, ожиріння) та літнього віку матерів. Але, крім грамотного збирання анамнезу та професійного УЗД, звертає на себе увагу недостатнє комплексне обстеження вагітних із використанням добре відомих науці лабораторних методів. Для зменшення РВ до середнього показника по Європі слід покращувати можливості біохімічних та цитогенетичних лабораторій України та Харківського регіону.

Список літератури

1. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia / C. A. Turpin et al. // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. № 15. P. 189. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>
2. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome / R. R. Kalagiri et al. // Am. J. Perinatol. 2016. Vol. 33, № 14. P. 1337–1356.
3. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis / K. Lamont et al. // BMJ. 2015. № 350. P. h3080. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3080>
4. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015. Vol. 29, № 4. P. 489–497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.12.001>
5. Алієва Т. Д. К. Засади запобігання ризикам ранніх репродуктивних втрат в контексті олігонуклеотидного поліморфізму генів фолатного циклу // Вісн. Харківського регіонального інституту проблем громадської охорони здоров'я. 2019. Т. 89, № 3. С. 4–23. doi: [10.5281/zenodo.3582796](https://doi.org/10.5281/zenodo.3582796)
6. Демидов В. Н., Стыгар А. М., Бахарев В. А. Ультразвуковая и иммуноферментная диагностика пороков развития передней брюшной стенки и диафрагмы плода // Акушерство и гинекология. 2008. № 7. С. 31–34.
7. Артющенко В. В. Порівняльні аспекти пренатальної діагностики вроджених вад розвитку і хромосомних аномалій з використанням ехографії та біохімічного скринінгу // Одеський медичний журн. 2014. Т. 146, № 6. С. 35–39.
8. Статистичні дані щодо захворюваності українців та медичної допомоги за 1993–2018 роки // Центр медичної статистики МОЗ України. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
9. The association between gestational weight gain and risk of stillbirth: a populationbased cohort study / R. Yao et al. // Ann. Epidemiol. 2017. Vol. 27, № 10. P. 638–644.
10. Kaser D. The status of genetic screening in recurrent pregnancy loss // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2018. Vol. 45, № 1. P. 143–154.
11. Correlation between chromosomal distribution and embryonic findings on ultrasound in early pregnancy loss after IVF-embryo transfer / Y. Ouyang et al. // Hum. Reprod. 2016. Vol. 31, № 10. P. 2212–2218. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew201>
12. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges / T. Sahoo et al. // Genet. Med. 2017. Vol. 19, № 1. P. 83–89.
13. Наш опыт диагностики врожденных пороков развития при первом ультразвуковом скрининговом исследовании / Е. В. Орехова и др. // Обмен опытом. 2011. Т. 10, № 4. С. 305–308.
14. Мельникова В. Ю., Додхоева М. Ф. Современные методы пренатальной диагностики и профилактики врожденных пороков развития центральной нервной системы плода (Обзор литературы) // Вестн. Авиценны. 2016. № 1. С. 109–115.
15. Максимовська В. М. Пренатальне та постнатальне діагностування синдрому Дауна // Корекційна

- та соціальна педагогіка і психологія. 2012. № 2. С. 160–167.
16. Рахал З. Н. Клинико-генетическое значение многоводия при врожденных пороках развития плода: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01. М., 2005. 24 с.
 17. Rossen L. M., Ahrens K. A., Branum A. M. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990–2011 // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2018. Vol. 32, № 10. P. 19–29. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12417>
 18. Алиева Т. Д. Изучение роли ассоциации полиморфизмов генов фолатного цикла и хромосомного полиморфизма у матери в формировании репродуктивных потерь // Вестн. проблем биологии и медицины. 2013. Т. 1 (104), № 4. С. 78–84.
 19. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss – A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Zhang et al. // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 1. P. e0169891. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169891>
 20. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. 2017. № 211. P. 169–176.
 21. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss / P. Quintero-Ronderos et al. // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 10. P. e0186149. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186149>
 22. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and metaanalysis exploring potential association / S. Corbella et al. // Quintessence Int. 2016. Vol. 47, № 3. P. 193–204.
 23. Jahanfar S., Lim K., Ovideo-Joekes E. Birth weight discordance and adverse perinatal outcomes // J. Perinat. Med. 2017. Vol. 45, № 5. P. 603–611. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0089>
 24. Associations of pre-pregnancy obesity with adverse pregnancy outcomes and the optimal gestational weight gain in Japanese women / R. Toma et al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 44, № 2. P. 190–194.
 25. The risk of adverse pregnancy outcomes following nonobstetric surgery during pregnancy: estimates from a retrospective cohort study of 6.5 million pregnancies / V. Balinskaite et al. // Ann. Surg. 2017. Vol. 266, № 2. P. 260–266. doi: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001976>

СОНОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Т. Д. К. АЛИЕВА

Проанализирована статистика за 2008–2018 гг. по Харьковской области и Украине о репродуктивных потерях, связанных с полиморфизмом генов фолатного цикла, некоторыми другими видами полиморфизма, эпигенетическими факторами, которые увеличивают риски неблагоприятного исхода беременности. Представлены сведения о количестве обследованных беременных с помощью ультразвукового и биохимического исследований на уровне альфа-фетопротейна, хорионического гонадотропина и свободного эстриола в рамках программ селективного скрининга беременных. Предложены направления снижения репродуктивных потерь, в том числе комплексное обследование беременных с использованием ультрасонографии, биохимических и молекулярно-генетических методов диагностики генетических болезней и пороков развития плода.

Ключевые слова: полиморфизм генов фолатного цикла, репродуктивные потери, невынашивание беременности, врожденные пороки развития плода, ультрасонография.

SONOGRAPHIC MARKERS OF ASSOCIATION OF FOLATE CYCLE POLYMORPHIC GENES AND EPIGENETIC FACTORS

T. D. K. ALIEVA

The statistics for 2008–2018 in Kharkiv region and Ukraine on reproductive losses associated with folate cycle polymorphism, some other types of polymorphism, epigenetic factors, increasing the risk of adverse pregnancy outcomes have been analyzed. Information on the number of examined pregnant women using ultrasonographic and biochemical studies at the level of alpha-fetoprotein, chorionic gonadotropin and free estriol in the framework of selective screening programs for pregnant women. The ways to reduce the reproductive losses have been proposed, including a comprehensive examination of pregnant women using ultrasonography, biochemical and molecular genetic methods for the diagnosis of genetic diseases and fetus malformations.

Key words: polymorphism of folate cycle genes, reproductive losses, miscarriage, congenital malformations of fetus, ultrasonography.

Надійшла 24.11.2020