

© Е. А. Алябьева¹, О. Н. Аржанова¹,
Т. Н. Шляхтенко¹, С. А. Сельков¹,
Т. А. Плужникова²

¹ Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

² Центр профилактики и лечения
невынашивания беременности ГУЗ
родильный дом № 1, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ

■ Изучены особенности течения беременности у женщин с привычным невынашиванием и гипергомоцистеинемией. Проведено исследование системы гемостаза и сравнение ее параметров в группах. Произведена прегравидарная подготовка у женщин с гипергомоцистеинемией, включающая снижение уровня гомоцистеина до оптимальных значений.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; гипергомоцистеинемия; нарушение гемостаза; прегравидарная подготовка

Введение

Невынашивание беременности является одной из важнейших проблем современного акушерства. Частота этой патологии варьирует от 10 до 20 % от числа всех диагностированных беременностей. Причин данной патологии женской репродуктивной системы много, и значимую роль в ней занимают нарушения гемостаза и иммунитета [8]. В этом отношении особый интерес могут представлять гиперкоагуляционные изменения, происходящие вследствие гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [7]. ГГЦ — это повышение уровня небелковой сульфгидрильной аминокислоты (гомоцистеина) из-за нарушения обмена серо-содержащих аминокислот (АК). В норме гомоцистеин (ГЦ) синтезируется из метионина, а метаболизм его осуществляется двумя путями: 1) реметилированием; 2) транссульфурацией. Реметилирование происходит за счет удаления одноуглеродного фрагмента из АК — серина с образованием метионина, катализатором является фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). В результате транссульфурации ГЦ превращается в нетоксичную АК цистеин с помощью фермента цистатион-бета-синтетазы. Для осуществления вышеперечисленных превращений ГЦ в качестве катализаторов необходимы: цианкобаламин, пиридоксин, фолиевая кислота [3].

Связь между накоплением ГЦ в плазме крови и сосудисто-тромбоцитарными осложнениями изучается в течение нескольких десятилетий. Первая публикация на эту тему появилась в 1962 году. Было проведено исследование, которое выявило отчетливую связь между нарушениями обмена ГЦ и умственными расстройствами.

Присутствие в крови ГЦ более 8–10 мкмоль/л в современной мировой литературе называют независимыми факторами риска тромбоскулярной болезни. Уровень ГЦ 18–20 мкмоль/л оценивают как умеренную ГГЦ, представляющую опасность нежелательного взаимодействия с клетками крови и сосудистой стенкой [5]. В 1993 году было выявлено, что ГГЦ — один из факторов риска развития венозных тромбозов у лиц моложе 40 лет [3, 4].

Причины нарушения обмена ГЦ бывают генетически детерминированные и приобретенные. К первым относят генетические дефекты, которые приводят к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм этой АК. Существуют гомозиготные и гетерозиготные формы генетических дефектов. Из литературы известно, что гомозиготные формы выявляются в 1 случае на 335 000 человек

и могут быть связаны с другими врожденными аномалиями, сопровождаются высоким уровнем ГЦ. В практике специалисты в основном имеют данные о частоте встречаемости дефектов гена *MTHFR*. Гомозиготная недостаточность этого фермента встречается в 9,3 % среди популяции, а гетерозиготная форма генетического дефекта в 40 % случаев [9]. При гомозиготном дефекте *MTHFR* отмечаются преждевременное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и разные поражения нервной системы, риск преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается при этом в 3 раза.

К приобретенным причинам ГЦ относят недостаток поступления с пищей витаминов — кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ (витамин B_{12} — цианкобаламин, витамин B_6 — пиридоксин, витамин B_2 — флаavin) и фолиевой кислоты, которая является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла. Именно недостаток фолатов сильнее всего повышает уровень ГЦ в плазме крови. ГЦ способствуют такие заболевания, как артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, B_{12} -дефицитная анемия, рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, острый лимфобластный лейкоз, ревматоидный артрит, сахарный диабет I и II типов. Биохимический обмен ГЦ нарушается при употреблении следующих лекарственных препаратов: метотрексат, фенитоин, теофиллин, циклоспорин-А, антиконвульсанты, комбинированные оральные контрацептивы. Данный факт объясняется тем, что препараты изменяют функционирование витаминов, гормональный статус, напрямую влияют на продукцию ГЦ и функцию почек [4].

Курение, употребление большого количества кофе, физические нагрузки, хронический алкоголизм также способствуют сдвигу оптимальных значений ГЦ в худшую сторону.

Исследования последних лет показали, что эндотелий играет ведущую роль в регуляции тромбоцитарно-сосудистого гемостаза посредством активного взаимодействия с тромбоцитами, лейкоцитами и гуморальными компонентами систем свертывания крови и фибринолиза [1, 5]. Механизм влияния ГЦ на сосудистую стенку пока еще недостаточно понятен. Патогенез развития тромбоза и атеросклероза у лиц с ГЦ до конца не изучен. Доказано, что повышенный уровень ГЦ оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов. Вследствие этого усиливается тромбоцитарная адгезия, отложение липопротеидов низкой плотности в стенке артерии, активируется коагуляционный каскад, нарушается

нормальный баланс окислительно-восстановительных реакций [4].

Описаны возможные механизмы, приводящие к тромбозу при ГЦ:

- снижение времени и жизни тромбоцитов в результате увеличения потребления тромбоцитов в ответ на повреждение эндотелия;
- увеличение синтеза фактора V Leiden;
- инактивация эндотелиального антикоагулянтного протеина С;
- увеличение синтеза и секреции фактора Виллебранда;
- снижение синтеза простациклина.

Во время беременности физиологически уровень ГЦ снижается (более чем на 50 %), это происходит между I и II триместром, в дальнейшем концентрация ГЦ остается неизменной в течение всей беременности. Последствия развития ГЦ во время беременности: привычная потеря плода, инфаркты и отслойка материнской части плаценты, гестозы, пороки развития у внутриутробного плода (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, незаращение спинномозгового канала — *spina bifida*, косолапость), хроническая плацентарная недостаточность, исходом которой являются внутриматочная задержка развития плода, хроническая гипоксия и возможная гибель плода [2, 7].

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центра профилактики и лечения невынашивания беременности при родильном доме № 1 Санкт-Петербурга и НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Было обследовано 220 женщин с привычным невынашиванием беременности, которые были разделены на 4 группы. 1-ю группу составили 53 небеременные женщины с нормальным уровнем ГЦ в крови в возрасте от 22 до 39 лет (средний возраст $29,6 \pm 6,3$ года). Во 2-ю группу вошли 78 небеременных женщин в возрасте от 21 до 43 лет (средний возраст $31,3 \pm 5,3$ года) с повышенным уровнем ГЦ. В 3-ю группу были отобраны 55 беременных женщин с нормальным уровнем ГЦ в возрасте от 23 до 38 лет (средний возраст $29,0 \pm 6,1$ года). 4-ю группу составили 34 беременные женщины с повышенным уровнем ГЦ в возрасте от 23 до 41 года (средний возраст $30,0 \pm 7,8$ года).

Обследование беременных включало выявление генитальных инфекций, определение половых стероидов. Иммунологическое обследование заключалось в выявлении антифосфолипидных, антиспермальных антител, антител к аннексину V, антител к эндометриальному антигену, антифосфолипидных антител волчаночного типа в плазме крови. При исследовании системы гемо-

стаза анализировали параметры расширенных коагулограмм и внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ), определяли уровень ГЦ в плазме крови и выявляли полиморфизм С677→Т в гене *MTHFR*. Проводилась ультразвуковая диагностика состояния органов малого таза. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе проведен анализ частоты привычной потери беременности в группе пациенток с ГГЦ и в группе с нормальным уровнем ГЦ. Результаты представлены в таблице.

Из приведенной таблицы видно, что неразвивающаяся беременность в анамнезе достоверно чаще ($p < 0,01$) встречается в группе небеременных женщин с ГГЦ ($85,9 \pm 3,9\%$), чем у женщин 2-й группы с нормальным уровнем ГЦ ($64,8 \pm 6,5\%$). При анализе в зависимости от срока самопроизвольного прерывания беременности выявлено, что самопроизвольный выкидыш при сроке 5–8 недель беременности в 2,3 раза чаще встречается у женщин 2 группы ($44,8 \pm 5,6\%$), чем у женщин 1-й группы ($18,9 \pm 5,4\%$, соответственно, $p < 0,01$). Напротив, самопроизвольный выкидыш при сроке 9–12 недель беременности достоверно чаще встречается у пациенток второй, чем первой группы ($19,2 \pm 4,5\%$ и $3,8 \pm 2,6\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Среди инфекций половых путей во всех обследуемых группах чаще всего встречались уреоплазменный и кандидозный вульвовагинит. Достоверных различий частоты генитальных инфекций в группах выявить не удалось. Среди соматической патологии хроническая венозная недостаточность выявлялась у небеременных женщин с ГГЦ (1-я группа) в 2,5 раза чаще, чем без нее (2-я группа) ($p < 0,01$). У беременных с ГГЦ частота хронической венозной недостаточности была

в 4,4 раза выше, чем у пациенток с нормальным уровнем ГЦ ($p < 0,01$).

При анализе расширенных коагулограмм у небеременных показано, что торможение фибринолиза было только у женщин 2-й группы с ГГЦ ($5,1 \pm 7,8\%$). Гиперагрегация тромбоцитов встречалась в 1-й группе у $39,6 \pm 6,7\%$ пациенток, что достоверно реже, чем у женщин 2-й группы ($64,0 \pm 5,4\%$) ($p < 0,01$).

У беременных из 3-й группы в I триместре гиперагрегация тромбоцитов встречалась в $21,8 \pm 5,6\%$ случаев, в 4-й группе гиперагрегация тромбоцитов была отмечена достоверно чаще — в $53,0 \pm 8,5\%$ случаев ($p < 0,01$). Во II триместре гиперагрегация тромбоцитов у беременных с ГГЦ встречалась достоверно чаще, чем у пациенток с нормальным уровнем ГЦ, что составило $41,0 \pm 8,4\%$ и $12,7 \pm 4,5\%$ соответственно ($p < 0,01$). В III триместре у беременных с нормальным уровнем ГЦ гиперагрегация тромбоцитов выявлена в 2,5 раза реже, чем у беременных с ГГЦ ($p < 0,01$). Остальные показатели коагулограммы не имели достоверных различий между группами (рис. 1).

Мутация в гене *MTHFR* была выявлена у 31 ($58,5 \pm 6,8\%$) небеременной женщины с нормальным уровнем ГЦ и у 46 ($59,0 \pm 5,6\%$) небеременных пациенток с ГГЦ. У беременных с нормальным уровнем ГЦ данная мутация встречалась достоверно реже, чем при повышенном уровне ГЦ ($38,2 \pm 6,6\%$ и $61,3 \pm 8,3\%$, $p < 0,05$).

Среди иммунологических показателей антитела к эндометрию в 1-й группе были обнаружены у 10 ($6,6 \pm 5,3\%$) пациенток, во 2-й группе у 34 женщин, что составило $43,6 \pm 5,6\%$.

Анализ течения беременности у женщин из 3-й и 4-й групп показал, что угроза прерывания беременности встречалась достоверно реже у пациенток с нормальным уровнем ГЦ, чем у беременных

Таблица

Структура невынашивания беременности у обследованных небеременных пациенток

Показатели	Небеременные с нормальным уровнем ГЦ	Небеременные с ГГЦ	p
Общее число неразвивающихся беременностей	35 ($64,8 \pm 6,5\%$)	67 ($85,9 \pm 3,9\%$)	$p < 0,01$
Неразвивающиеся беременности раннего срока	12 ($22,6 \pm 5,75\%$)	10 ($12,8 \pm 3,8\%$)	–
Неразвивающиеся беременности при сроке 9–12 недель	3 ($5,7 \pm 3,25\%$)	19 ($24,4 \pm 4,9\%$)	$p < 0,01$
Самопроизвольный выкидыш при сроке 5–8 недель	10 ($18,9 \pm 5,4\%$)	35 ($44,8 \pm 5,6\%$)	$p < 0,01$
Самопроизвольный выкидыш при сроке 9–12 недель	2 ($3,8 \pm 2,6\%$)	15 ($19,2 \pm 4,5\%$)	$p < 0,01$
Преждевременные роды	0	3 ($3,8 \pm 2,2\%$)	–

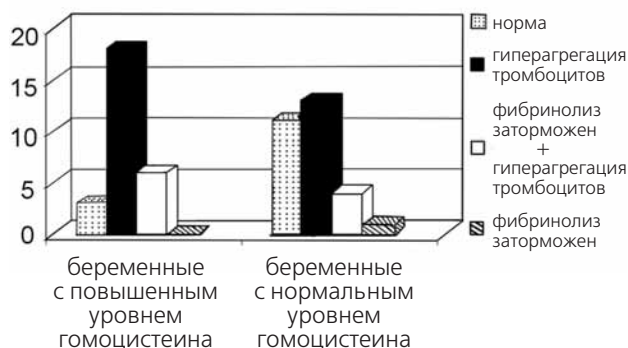


Рис. 1. Состояние гемостаза у беременных в I триместре

с ГГЦ ($p < 0,01$). Хроническая плацентарная недостаточность развивалась достоверно чаще у беременных с ГГЦ, чем у беременных с нормальным уровнем ГЦ ($32,4 \pm 8,0\%$ и $10,9 \pm 4,2\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Плацентарная недостаточность формируется вследствие недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии матки, а также нарушения продукции факторов, которые обеспечивают адекватную дилатацию сосудов плаценты. В условиях ГГЦ происходит снижение биосинтеза простациклина, что сопровождается спазмом сосудов в маточном и плодово-плацентарном кровотоке и «отграничением» материнского и фетального кровотока [2].

Имеется ряд данных о том, что ГГЦ приводит к формированию гестоза, в том числе и тяжелых его форм вплоть до преэклампсии и эклампсии. Специфичным признаком позднего гестоза является дефицит синтеза простациклина, причиной которого может быть ГГЦ. ГГЦ снижает эластичность сосудистой выстилки, при этом снижается синтез простациклина и усиливается рост артериальных клеток (сосудистый компонент тромбоваскулярной болезни) [4]. Простациклин является нестойким соединением, синтезируется из арахидоновой кислоты, не способен накапливаться в клетке, образуется *de novo*. Поскольку простациклин обладает высокой антиагрегационной активностью и физиологически защищает сосуды от формирования тромбов, то влияние ГГЦ на изменение его уровня негативно и вызывает нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза, которые выражаются в адгезии и агрегации тромбоцитов [1, 5, 6, 8] (рис. 2).

В составе комплексной подготовки к беременности у 78 женщин с ГГЦ использовали препарат фолиацин для нормализации уровня ГЦ в плазме крови. Это фолиевая кислота в дозировке 5 мг. Фолиацин назначали по 1 таблетке в сутки на протяжении 1 месяца, затем производилось контрольное определение уровня ГЦ. В результате лечения произошла нормализация уровня ГЦ в кро-

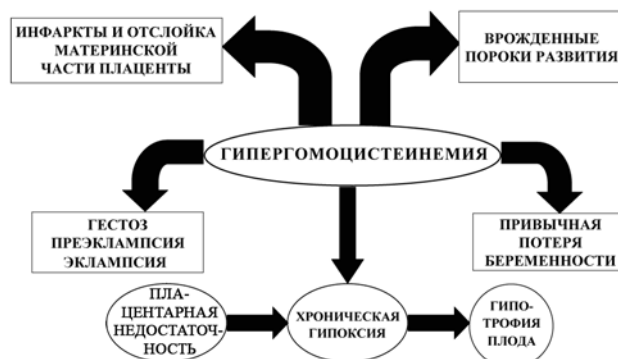


Рис. 2. Влияние ГГЦ на течение и исход беременности

ви с $14,0 \pm 2,5$ мкмоль/л до $7,50 \pm 1,05$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Побочных явлений не было. Отмечена положительная динамика снижения уровня ГЦ в крови после курса применения препарата.

Выводы

1. Частота привычной потери беременности у пациенток с ГГЦ достоверно ($p < 0,01$) чаще ($85,9 \pm 3,9\%$), чем у женщин с нормальным уровнем ГЦ в крови ($64,8 \pm 6,5\%$). У этой же категории женщин как во время, так и вне беременности достоверно ($p < 0,01$) чаще встречается хроническая венозная недостаточность ($32,4 \pm 8,0\%$ и $37,2 \pm 5,5\%$ соответственно).
2. Нарушение в тромбоцитарном звене гемостаза у небеременных женщин с ГГЦ встречается с частотой $64,0 \pm 5,4\%$, что достоверно ($p < 0,01$) чаще, чем у пациенток с нормальными значениями ГЦ ($39,6 \pm 6,7\%$).
3. Течение беременности у женщин с ГГЦ достоверно ($p < 0,01$) чаще осложняется гиперагрегацией тромбоцитов ($53,0 \pm 8,6\%$), угрозой прерывания беременности на разных сроках ($76,5 \pm 7,3\%$) и развитием хронической плацентарной недостаточности ($32,4 \pm 8,0\%$).
4. У беременных женщин с ГГЦ мутация в гене *MTHFR* встречается достоверно ($p < 0,01$) чаще ($61,8 \pm 8,3\%$), чем у беременных с нормальным уровнем ГЦ ($38,2 \pm 6,6\%$).

Таким образом, ГГЦ является одним из факторов риска привычной потери плода и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза. Определение уровня ГЦ должно быть включено в прегравидарную подготовку всем женщинам с привычным невынашиванием беременности. Для снижения уровня ГЦ до оптимальных значений у женщин с ГГЦ целесообразно применять препараты фолиевой кислоты за 3 месяца до планируемой беременности и в течение I триместра. Контроль уровня ГЦ необходимо осуществлять пациенткам с ГГЦ однократно в каждом триместре беременности.

Литература

1. Айламазян Э. К. К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе / Айламазян Э. К., Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. // Ж. акуш. и жен. бол. — 1998. — Т. XLVI, Вып. 1. — С. 19–23.
2. Аржанова О. Н. Этиопатогенез, диагностика и лечение плацентарной недостаточности: учебное пособие / Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г., Ковалева Т. Г.; Ред. Э. К. Айламазян. — СПб., 2000.
3. Баркаган З. С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов и возможность ее коррекции лекарственным препаратом Ангиовит / Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова Е. Ф. // Terra medica nova. — 2005. — № 4.
4. Ефимов В. С. Гомоцистеин в патогенезе тромбозов и атеросклероза / Ефимов В. С., Цакалоф А. К. // Лаборатория медицины. — 1994. — № 2. — С. 44–48.
5. Зайнулина М. С. Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: учебное пособие / Зайнулина М. С., Ниаури Д. А., Мозговая Е. В.; Ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л., 1999.
6. Патология физиологии микроциркуляции и гемостаза / Под ред. Н. Н. Петрищевой. — СПб., 1998. — 500 с.
7. Савельева Г. М. Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемия / Савельева Г. М., Ефимов В. С. // Акуш. и гин. — 2000. — № 3.
8. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В. М. — М., 2005. — 304 с.
9. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / Шмелева В. М. // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2000. — № 4.

Статья представлена Э. К. Айламазяном
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Рамн,
Санкт-Петербург

FEATURES OF PREGRAVIDARIUM THERAPY IN HYPERHOMOCYSTEINE WOMEN

Alyabjeva E. A., Arjanova O. N., Shlyakhtenko T. N.
Selkov S. A., Plujnikova T. A.

■ **Summary:** The peculiarities of pregnancy have been studied. The system of haemostasis was observed and its parameters were compared in groups. The pregravidarum preparing was performed and the level of homocysteine decreased till optimal amount.

■ **Key words:** loss pregnancy; hyperhomocysteinemia; haemostasis disorders; pregravidarum preparing