

Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция

Л.А.Озолина, И.А.Лапина, О.Ю.Игнатченко, Е.В.Дворецкая, А.А.Колтунова

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

Цель исследования – оценка влияния гормонального статуса на уровень гомоцистеина, независимого фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии, тромбофилии, осложнений течения беременности. Проспективно нами были обследованы 72 здоровые женщины различных возрастных групп и 150 беременных женщин с различными осложнениями беременности. Обследование включало исследование состояния гемостаза, гормонального статуса и определение концентрации гомоцистеина плазмы крови. Выявлено влияние гормонального статуса на уровень данной аминокислоты, что может быть важным для лечения гипергомоцистеинемии и, как следствие, снижения риска тромботических осложнений и осложнений беременности.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гормональный статус, гемостаз, осложнения беременности

Hyperhomocysteinemia and reproductive function

L.A.Ozolinya, I.A.Lapina, O.Yu.Ignatchenko, E.V.Dvoretskaya, A.A.Koltunova

N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. O.V.Makarov)

The aim of this study was to evaluate the effects of hormonal status on the levels of plasma homocysteine, an independent risk factor for cardiovascular disorders, thrombophilia and complications of pregnancy. Prospectively there were examined 72 healthy women of different age and 150 pregnant women with different complications of pregnancy. The examination included the search of haemostasis, the level of plasma homocysteine, hormonal status. There was revealed the influence of hormonal status on the level of the amino acids, which could be important for the treatment of hyperhomocysteinemia and, consequently, reduce the risk of thrombotic events and pregnancy complications.

Key words: hyperhomocysteinemia, hormonal status, haemostasis, pregnancy complications

В последнее время все больше работ посвящено влиянию половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и систему гемостаза.

Общеизвестно протекционное действие эстрогенов на эндотелий сосудов. Несмотря на множество исследований, механизм данного эффекта до конца не ясен. K.Ryan [1] впервые высказал предположение о том, что защитное действие эстрогенов связано с их влиянием на метаболизм гомоцистеина.

Гомоцистеин – это не входящая в состав белка серосодержащая аминокислота, метаболизм которой осуществляется двумя путями: реметилированием и транссульфурацией. Эти реакции не происходят при недостатке витамина В₁₂, В₆ и метилтетрагидрофолата, в свою очередь образующегося из фолиевой кислоты и ее солей, источником которых являются пищевые продукты.

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития тромбозов. Тромбогенное действие гомо-

цистеина может быть связано с повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простоциклина, активацией фактора V, торможением активации протеина C, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кроме того, высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток [2–4].

В последнее время все больше внимания уделяется исследованию гипергомоцистеинемии как гормональнозависимого фактора риска сосудистых осложнений в гинекологической практике.

Повышение плазменного гомоцистеина впервые было связано с возникновением сосудистых заболеваний после первых публикаций, описывающих классическую гипергомоцистеинемию у детей в 1964 г., когда Gerritsen и Waisman [5] первыми сообщили о фатальном тромбозе легочной артерии у ребенка возрастом один год.

С данным веществом связывают возникновение сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, коронарный тромбоз и др.), болезни Альцгеймера [4, 6, 7]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска развития инфаркта миокарда и смерти у лиц с повышенным содержанием гомоцистеина. Увеличение концентрации этой аминокислоты в крови (более 22 мкмоль/л) приводит к четы-

Для корреспонденции:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, корп. 8

Телефон: (495) 952-9661

E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 16.03.2009 г., принята к печати 23.06.2010 г.

режкратному повышению риска развития тромбоза глубоких вен. Уровень гоомцистеинемии выше 15 мкмоль/л увеличивает риск деменции и болезни Альцгеймера в 2 раза. В исследовании G.C.Chambers [7], в котором приняло участие 80 000 человек, доказано, что при введении витамина B6 и фолиевой кислоты удалось снизить число инфарктов миокарда в течение 14 лет на 45%. Существенно, что, независимо от причины и продолжительности, нарушение метаболизма гоомцистеина может осложниться тромбоваскулярной болезнью, важным элементом которой являются изменения в стенках кровеносных сосудов [2, 3, 8].

Множество исследований были посвящены влиянию заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на уровень гоомцистеина плазмы крови. K.Dimitrova и соавт. (2001) описали, что одним из возможных механизмов цитопротекторного действия эстрогенов является их влияние на метаболизм глутатиона плазмы крови [9, 10]. Наличие достаточного количества глутатиона предотвращает образование молекулы ONOO (пероксинитрит) путем превращения NO в GSNO (s-нитрозоглутатин), который является восстановленной формой NO и обладает специфическим цитопротекторным действием [11–16]. ONOO (пероксинитрит) является крайне цитотоксичной молекулой и обладает высоким повреждающим действием. Эстрогены путем увеличения уровня глутатиона ограничивают образование данной цитотоксичной молекулы и увеличивают продукцию GSNO (s-нитрозоглутатиона) [17].

Все авторы подтверждают теорию, что эстрогены изменяют метаболизм метионина путем вмешательства в механизм транссульфурирования. Они увеличивают активность фермента цистатион-B-синтетазы (рис. 1) и направляют метаболизм гоомцистеина на путь образования цистеина, тем самым уменьшая уровень гоомцистеина и предотвращая его накопление.

Группа ученых во главе с R.G.Smolders (2003) исследовала влияние эстрогенного компонента ЗГТ при различных путях его введения (пероральном, трансдермальном), а также при его сочетании с гестагенами на изменение уровня гоомцистеина плазмы крови у женщин после гистерэктомии [17]. При этом выявлено, что более всего уровень гоомцистеина снижается при применении пероральных эстрогенов, меньший эффект вызывает трансдермальное введение эстрогенов, и практически не оказывает влияния на уровень гоомцистеина сочетание эстрогенного и гестагенного компонента ЗГТ.

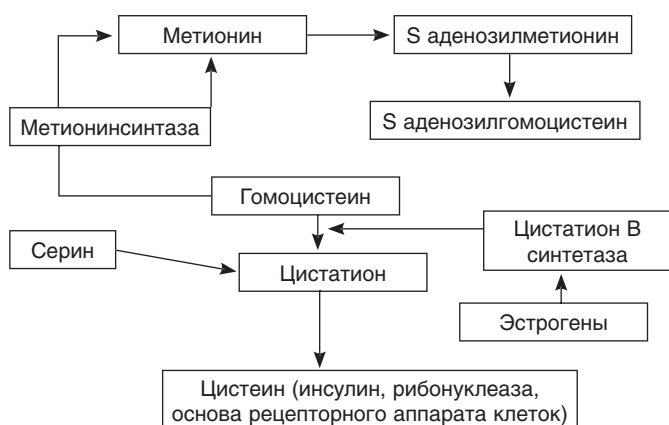


Рис. 1. Схема взаимодействия эстрогенов и гоомцистеина.

В III Национальном американском обзоре, посвященном оценке здоровья и питания в 2000 г. [18], отмечено, что «высокая эстрогеновая насыщенность организма приводит к более низким концентрациям гоомцистеина, независимо от факторов питания. Данная теория может объяснить разницу в концентрации гоомцистеина у мужчин и женщин».

По данным современной литературы [19], оральные контрацептивы (ОК), содержащие синтетические эстрогенгестагенные компоненты, относят к препаратам, угнетающим реметилирование гоомцистеина, и применение их должно иметь существенное ограничение для лиц, склонных к тромбообразованию. Основой такого предостережения является развитие гипергоомцистеинемии при продолжительном приеме ОК.

Результаты оценки уровня гоомцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников также дают основания предполагать неблагоприятное влияние андрогенов на уровень гоомцистеина крови. G.Loverro и соавт. [20] исследовали уровень гоомцистеина у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников, при котором повышается уровень тестостерона в плазме крови, и пришли к выводу, что средний уровень гоомцистеина при данной патологии значительно выше, чем у здоровых женщин этой возрастной группы.

Изучению влияния гиперпролактинемии на уровень гоомцистеина посвящены работы D.Yavuz и соавт. [21], в которых изучена эндотелиальная активность у женщин пременопаузального возраста до и после лечения бромкриптином. При этом выявлено, что уровень гоомцистеина, С-реактивного протеина и мочевых кислот был значительно выше у женщин с гиперпролактинемией и возвращался к нормальным значениям лишь после нормализации уровня пролактина, наступившей в результате более чем двухмесячного курса приема бромкриптина [22]. Все эти публикации еще более подтверждают теорию влияния уровня гормонов на метаболизм гоомцистеина. Также ряд работ посвящен изменению уровня гоомцистеина при лечении аутоиммунного тиреоидита [23].

На основании вышеизложенного целью нашего исследования явилось изучение влияния гормонального профиля и концентрации гоомцистеина на систему гемостаза у женщин различных возрастных групп, а также у пациенток с невынашиванием беременности.

Пациенты и методы

Для оценки влияния эстрогенов на уровень гоомцистеина нами было произведено обследование здоровых женщин различных возрастных периодов. Предварительно все пациентки были обследованы на наличие наследственных тромбофилий. Для этого выполняли генетические исследования трех наиболее часто встречающихся мутаций, способствующих тромбообразованию – мутации в гене фактора V (Лейденская мутация), мутации в гене протромбина (G20210A), мутации в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (C677T) [24]. При выявлении мутаций пациентки исключались из проводимого исследования.

В обследуемую группу (здоровые) вошли 20 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 27 лет), 32 женщины пременопаузального периода (средний возраст 51 год) и 20 женщин в постменопаузе (постменопауза не менее 5 лет). При этом основным критерием отбора явилось отсутствие тя-

желой сопутствующей патологии со стороны других органов и систем, оказывающих значительное влияние на состояние системы гемостаза, и способствующей повышению уровня гомоцистеина в крови.

С целью выявления гипергомоцистеинемии при невынашивании беременности нами были обследованы 150 женщин в возрасте от 18 до 38 лет, 60 из которых (1-я группа) были пациентки с начавшимся выкидышем, получавшие препараты фолиевой кислоты и витамины группы В с целью коррекции гипергомоцистеинемии и сохранившие беременность. Результаты обследования сравнивали с полученными данными у 60 других пациенток с прервавшейся беременностью (2-я группа), а также с контрольной группой, состоящей из 30 пациенток с нормальным течением гестационного процесса.

Для оценки состояния системы гемостаза применяли методы и тесты, характеризующие основные звенья системы гемостаза: тромбоцитарное, прокоагулянтное и звено ингибиторов свертывания крови. Исследование системы гемостаза проводили до начала терапии, в течение курса лечения, а также после его окончания.

Гомоцистеин в плазме крови определяли методикой жидкостной хроматографии под высоким давлением с последующей электрохимической детекцией (HPLC) по методике L.A.Smolina, J.A.Shneider.

Результаты исследования и их обсуждение

После проведенного обследования нами были получены следующие результаты: в репродуктивном периоде средний уровень гомоцистеина составил $9,06 \pm 1,17$ мкг/л, уровень эстрадиола (E2) в I фазу цикла составил $148,6 \pm 12,5$ ММЕ/мл, а во II фазу – $234,9 \pm 21,6$ ММЕ/мл. В перименопаузальном периоде средний уровень гомоцистеина составил $12,84 \pm 1,24$ мкг/л, что на 25,1% ($p < 0,05$) выше, чем в предыдущей возрастной группе. Уровень эстрадиола в I фазу цикла составил $106,7 \pm 11,31$ ММЕ/мл, во II фазу – $179,8 \pm 17,21$ ММЕ/мл (при сравнении уровня эстрадиола между обеими возрастными группами различие было статистически достоверным, $p < 0,025$). В постменопаузе уровень гомоцистеина составил $17,83 \pm 1,41$ мкг/л, что соответствует гипергомоцистеинемии легкой степени тяжести и на 49,1% и

27, 98% выше ($p < 0,05$), чем в репродуктивном и перименопаузальном периодах соответственно. Уровень эстрадиола в данной возрастной группе составил $79,21 \pm 7,86$ ММЕ/мл, что соответствует физиологической норме этого периода и является достоверно более низким ($p < 0,025$), чем в первых двух группах.

Анализируя полученные результаты (рис. 2, 3), можно прийти к заключению, что уровень гомоцистеина достоверно увеличивается со снижением гормональной активности организма.

Женщины старшей возрастной группы более подвержены риску возникновения тромботических осложнений, чем женщины репродуктивного периода, что необходимо учитывать при лечении данного контингента больных.

При анализе данных о концентрации гомоцистеина в плазме крови у беременных с невынашиванием беременности наиболее неблагоприятная ситуация отмечена в группе пациенток с прервавшейся беременностью, где среднее значение концентрации гомоцистеина в плазме крови было наибольшим и составило 34,3 мкг/л, что в 3,5–4 раза выше нормального значения. В контрольной группе пациенток среднее значение концентрации гомоцистеина в плазме крови составило 8,64 мкг/л. В группе пациенток с начавшимся выкидышем, но сохранивших беременность, это значение составило 27,7 мкг/л, что в 2,5–3 раза больше нормального значения. При сравнении уровня гомоцистеина в трех исследуемых группах беременных различия между группами были достоверными ($p < 0,05$).

Средняя концентрация гомоцистеина при наличии гиперандрогении составила 35,85 мкг/л, что было достоверно выше среднестатистического по 1-й группе беременных (сохранивших беременность) – 27,7 мкг/л ($p < 0,05$).

После проведения в течение 2-х недель комплексной терапии, включающей фолиевую кислоту и витамины группы В, нами было отмечено снижение уровня гомоцистеина в крови у всех пациенток, однако степень снижения была различной в зависимости от сопутствующей патологии. В среднем по 1-й группе беременных концентрация гомоцистеина снизилась на 41,8% (с 27,7 до 16,1 мкг/л). При наличии у беременных гиперандрогении средняя концентрация гомоцистеина в крови снижалась в достоверно меньшей степени ($p < 0,05$): в среднем на 40,37% (с 35,85 до 21,38 мкг/л), что отражено на рис. 4.

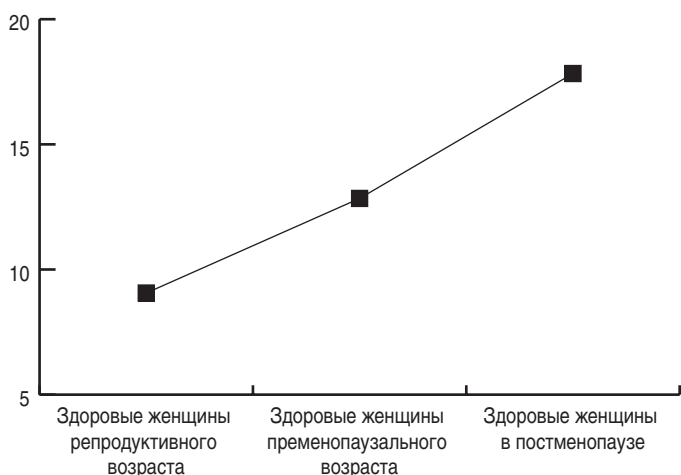


Рис. 2. Уровень гомоцистеина плазмы крови (мкг/л) у здоровых женщин разных возрастных групп.

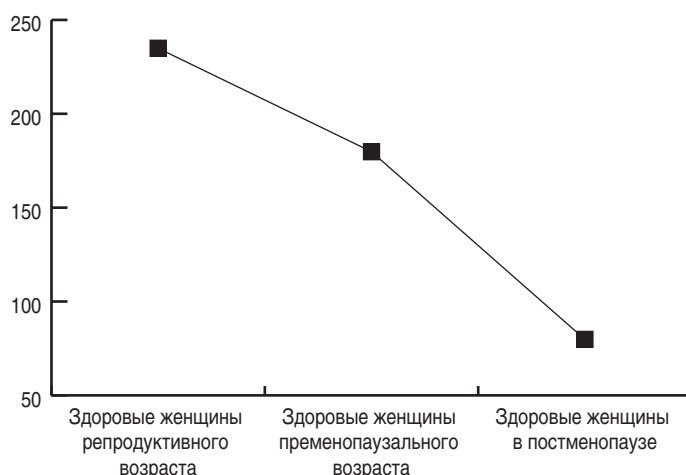


Рис. 3. Уровень эстрадиола (ММЕ/мл) у здоровых женщин разных возрастных групп.

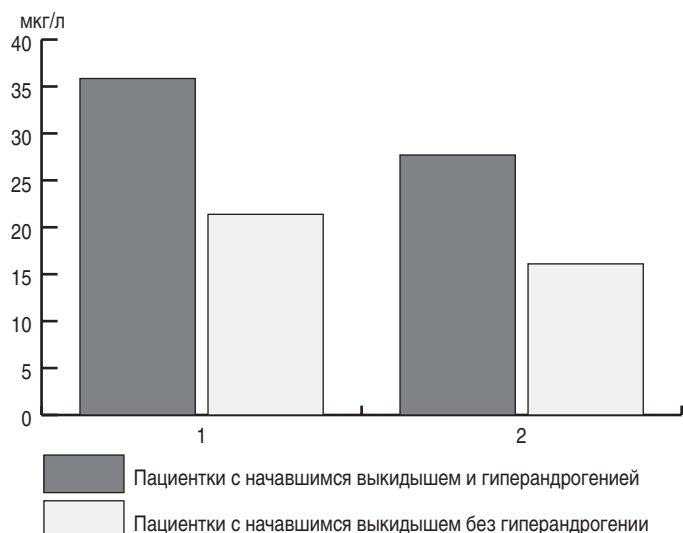


Рис. 4. Средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у пациенток с начавшимся выкидышем в зависимости от наличия или отсутствия гиперандрогении до и после лечения.

Подобное позволяет сделать вывод, что наличие у пациенток гиперандрогении оказывает отрицательное воздействие на метиониновый обмен, способствует увеличению концентрации гомоцистеина в крови и снижает эффективность корректирующей витаминотерапии. Неблагоприятное воздействие гипергомоцистеинемии на эндотелий и эластические свойства сосудов, а также стимуляция тромбообразования могут вызвать уже на ранних сроках беременности нарушения плацентации и расстройства фетоплацентарного кровообращения, результатом которого может стать невынашивание беременности. В норме концентрация гомоцистеина в плазме понижается во время беременности. Механизмы данных патологических изменений требуют еще дальнейшего изучения.

Таким образом, представленные данные диктуют необходимость продолжения исследований в рамках предложенного научного видения важной проблемы гипергомоцистеинемии как маркера метаболических изменений, в частности гормональных нарушений, для оптимизации ведения больных и профилактики тромбоваскулярных осложнений.

Литература

- Ryan K. Estrogens and atherosclerosis // Clin. Obstet. Gynecol. – 1976. – V.19. – P.805–815.
- Ефимов В.С., Цакалоф А. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // Лаб. мед. – 1999. – №2. – С.44–47.
- Явелов И.С. Гомоцистеин и атеротромбоз // Рус. мед. журн. – 1999. – Т.7. – №3. – С.19–23.
- Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease // Blood. – 1997. – V.90 – P.1–11.
- Gerritsen T., Waisman S.A. Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine // Pediatrics. – 1964. – V.33. – P.413–420.
- Katherine A. Hajjar. Homocysteine: a sulph'rous fire // J. Clin. Invest. – 2001. – V.107. – №6 – P.663–664.
- Chambers G.C., McGregor A., Jean-Marie J. et al. Acute hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction // Lancet. – 1998. – V.351. – P.36–37.
- Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estradiol prevents homocysteine-induced injury of endothelial cells in vitro // FASEB J. – 2001. – V.15 (5). – P.1128–1187.

- Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estradiol and homocysteine – induced endothelial injury in vivo // FASEB J. – 2001. – V.15 (5). – P.A1132–A1889.
- Konukoglu D., Serin O., Yelke H. Effects of hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and total thiol levels in postmenopausal women // J. Toxic Environ Health. – 2000. – V.60. – P.81–87.
- Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A. et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women // AM J. Obstet Gynecol. – 2002. – V.187 (1). – P.33–39.
- Milner V. Gender, estrogen, and NOS: cautions about generalizations // Circ. Res. – 1999. – V.85. – P.979–981.
- Thompson L., Pinkas G., Weiner C. Chronic 17 β -estradiol replacement increases nitric oxide – mediated vasodilation of quinea pig coronary microcirculation // Circulation. – 2000. – V.102. – P.445–451.
- Winterbourn C., Metodieva D. The reaction of superoxide with reduced glutathione // Arch. Biochem. Biophys. – 1994. – V.314. – P.284–290.
- Yang S., Bae L., Zhang L. Estrogen increases eNOS and Nox release in human coronary artery endothelium // J. Cardiovasc. Pharmac. – 2000. – V.36. – P.242–247.
- Pechanova O., Kashiba M., Inoue M. Role of glutathione in stabilization of nitric oxide during hypertension developed by inhibition of nitric oxide synthase in the rat // Jpn. J. Pharmac. – 1999. – V.81. – P.223–229.
- Smolders R.G., van-der-Mooren M.J., Teerlink T. A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels // Fertil-Steril. – 2003 (Feb). – V.79 (2). – P.261–267.
- Morris M., Jacques P., Selhub J. et al. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutritional Examination Survey // Am. J. Epidemiol. – 2000. – V.152. – P.140–148.
- Giri S., Thompson P., Taxel P. et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men // Atherosclerosis. – 1997. – V.137. – P.359–366.
- Loverro G., Vicino M., Lorusso F. et al. Polycystic ovary syndrome: relationship between insulin sensitivity, sex hormone levels and ovarian stromal blood flow // Gynecol.-Endocrinol. – 2001. – V.15 (2). – P.142–149.
- Yavuz D., Deyneli O., Akpinar I. et al. Endotelial function? Insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women // Eur.-J.-Endocrinol. – 2003. – V.149 (3). – P.187–193.
- Bicikova M., Tallova J., Hill M. et al. Effect of treatment of hypothyroidism on the plasma concentrations of neuroactive steroids and homocysteine // Clin.-Chem.-Lab.-Med. – 2001. – V.39 (8). – P.753–757.
- Кашежева А.З., Ефимов В.С. Гемокоагуляционные аспекты развития гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4 (4). – С.32–33.
- Макаров О.В., Озолина Л.А., Шполянская Н.Ю. и др. Роль генетических факторов в развитии тромбофилии в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гинекол. – 2000. – №4. – С.7–9.

Информация об авторах:

Лапина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, корп. 8
Телефон: (495) 952-9661

Игнатченко Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, корп. 8
Телефон: (495) 952-9661

Дворецкая Елена Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, корп. 8
Телефон: (495) 952-9661

Колтунова Алевтина Александровна, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, корп. 8
Телефон: (495) 952-9661