

© И. В. Медяникова,  
Е. Н. Кравченко

## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ГОУ ВПО Омская государственная  
медицинская академия, кафедра акушерства  
и гинекологии постдипломного образования,  
Омск

УДК: 618.3-06:616.153.478.6-008.61

■ В основе многих видов акушерской патологии лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии. Их причинами могут быть антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, наследственные дефекты гемостаза. Сочетание этих факторов значительно повышает риск развития осложнений беременности. Это наглядно демонстрирует обследование 90 беременных с осложнениями второй половины беременности. Учитывая значимость гипергомоцистеинемии как фактора риска развития осложнений второй половины беременности, представляется целесообразным своевременная диагностика и коррекция этого состояния во время беременности.

■ **Ключевые слова:** беременность; плацентарная недостаточность; гестоз; наследственные тромбофилии; гипергомоцистеинемия; фолатин.

Наиболее часто встречающимися осложнениями второй половины беременности являются гестоз и плацентарная недостаточность (ПН). Преждевременные роды (ПР) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) также являются грозными осложнениями беременности и часто приводят к неблагоприятным последствиям для матери и плода.

Гестоз относится к наиболее сложной проблеме акушерства. За последние годы частота гестоза увеличилась и колеблется от 7 до 22%. В структуре причин материнской смертности в РФ гестоз стабильно занимает 3-е место и составляет от 11,8 до 14,8%. Он остается основной причиной заболеваемости новорожденных (640–780‰) и ранней неонатальной смертности (18–30%).

Частота ПР составляет 7–10% от всех родов. Причинами перинатальной смертности в 50–70% случаев служат осложнения, обусловленные ПР.

Частота ПН, клиническим проявлением которой является задержка роста плода (ЗРП) и составляет 22,4–30,6%. Перинатальная смертность при этой патологии достигает 40%, перинатальная заболеваемость — 738–802‰.

Частота ПОНРП варьирует от 0,4 до 1,4%. Материнская смертность составляет 1,6–15,6%, перинатальная смертность — 20–35,0‰. ПОНРП можно отнести к острым сосудистым нарушениям в акушерской практике, поскольку нередко находкой при этом являются инфаркты плаценты, тромбозы сосудов плаценты, плацентарного ложа, спиральных артерий.

В современной литературе есть данные о том, что кроме уже известных этиопатогенетических факторов развития осложнений второй половины беременности, большое значение имеют тромбофилические нарушения, обусловленные наличием у женщин генетических нарушений в системе свертывания крови, в частности гипергомоцистеинемии (ГГЦ). В патогенезе гестоза доказана роль повреждения эндотелия и дисфункции эндотелиальных клеток, что является одним из механизмов действия гомоцистеина [1, 2, 3]. Среди причин, приводящих к гипоксии плода, важно отметить патологию гемостаза, связанную с гиперкоагуляцией и, как следствие ее, нарушение питания плода. Среди факторов, предрасполагающих к ПОНРП, выделяют генетические дефекты, приводящие к тромбозу (в том числе мутация MTHFR и ГГЦ), а также патологические изменения сосудистой стенки [1, 2, 3].

После проведения сотен эпидемиологических исследований во всем мире, было показано, что ГГЦ соответствует повышенному риску тромбофилии [5], болезни периферических артерий [6] и многочисленным проблемам беременности [7].

Начиная с 2002 г., ВОЗ позиционирует гипергомоцистеинемию как дополнительный фактор риска васкулярной патологии.

### Цель исследования

Определить уровень гомоцистеина в плазме крови у пациенток с физиологической и осложненной беременностью и выявить связь между уровнем гомоцистеина и течением имеющихся осложнений гестации.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 120 пациенток на сроке беременности 28–40 нед, находившихся на лечении и родоразрешении в КРД №1 за период 2008–2009 гг. Контрольную группу составили 30 беременных с неосложненным течением данной беременности. Основная группа из 90 пациенток была разделена на четыре подгруппы: 1-я подгруппа — 30 беременных с гестозом (легкая степень — 16 пациенток, средняя степень — 10, тяжелая степень — 4 беременные); 2-я подгруппа — 20 беременных с угрозой ПР в сроке 28–37 нед; 3-я подгруппа — 30 беременных с ЗВУР плода (1 степень — 15 пациенток, 2-я степень — 10, 3-я степень — 5 беременных); 4-я подгруппа — 10 пациенток с ПОНРП.

При изучении экстрагенитальной патологии, было выявлено, что артериальная гипертензия чаще встречалась в подгруппах с гестозом (20%) и ПОНРП (18%). Варикозная болезнь нижних конечностей с наибольшей частотой была в подгруппах с гестозом (22%) и ПОНРП (30%). Процент самопроизвольных аборт в анамнезе был особенно высоким в подгруппе с ПР (45%) и ПОНРП (27%). Обращает на себя внимание, что в подгруппе с ПОНРП в 30% случаев предыдущая беременность закончилась ПР. Повторные ПР наблюдались у 15% пациенток, настоящая беременность которых также закончилась ПР.

При настоящей беременности наиболее частым осложнением у пациенток основной группы была угроза прерывания беременности. Особенно часто это осложнение наблюдалось во 2-й и 4-й подгруппах, соответственно у 85% и 83% пациенток. Обращает на себя внимание высокая частота ЗРП (кроме 3 подгруппы) в подгруппах с ПР и ПОНРП, соответственно 20% и 17%. Пациентки основной группы имели и другие осложнения беременности: анемию, многоводие, маловодие.

Всем пациенткам основной и контрольной групп проводились исследования системы гемостаза: количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активность антитромбина III (АТ),

продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). Беременным выполнялись генетические исследования мутации в генах: фактора V — Leiden, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы — *MTHFR*, протромбина — *G20210A*. Определение антител к фосфолипидам включало определение волчаночного антикоагулянта (ВА). Определение гомоцистеина плазмы крови проводили в лаборатории КРД №1 с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с последующей электрохимической детекцией.

Обработка полученных статистических данных была проведена с помощью программ Microsoft Excel. Статистическая точность наблюдаемой величины эффекта оценена методом доверительных интервалов и составляет 95%. Статистически достоверными считались различия при вероятности ошибки выдвигаемой гипотезы ( $p$ ) менее 5%.

### Результаты исследования и их обсуждение

В 1 подгруппе пациенток с гестозом уровень маркеров тромбофилии был повышен в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, также наблюдалось повышение агрегационной способности тромбоцитов. Значительных изменений в плазменном звене свертывающей системы крови у пациенток 2-й подгруппы с ПР выявлено не было. В 3-й подгруппе с ЗРП по сравнению с контрольной группой отмечалось снижение показателей АЧТВ на 20% и повышение ПДФ почти в 4 раза, в том числе D-димеров — в 2 раза. В 4-й подгруппе пациенток с ПОНРП было выявлено повышение агрегации тромбоцитов, а также по сравнению с контрольной группой уровень ПДФ и D-димеров был выше в 2,5 раза.

У беременных 2-й, 3-й, 4-й подгрупп, отмечалось умеренное снижение активности АТ до 70–80%, что может явиться причиной повышенного тромбообразования в сосудах любой локализации, в том числе и в плаценте.

Суммарно, у 28 (93%) пациенток с гестозом (1-я подгруппа) была выявлена тромбофилия, из них в 63% случаев причиной тромбофилии была мутация *MTHFR* (табл. 1). Мутация FV Leiden составила 23% случаев от общего числа пациенток, а мутация PtG20210A — 7%. При анализе структуры тромбофилии в этой группе, характерной особенностью явилось наличие комбинированных форм тромбофилии (17%). Во 2-й подгруппе частота мутации *MTHFR* составила 50%. Пациентки с ЗРП (3-я подгруппа) имели тромбофилию в 60% случаев, из них 43% были связаны с мутацией *MTHFR*, 10% — с мутацией FV Leiden; 7% — с мутацией PtG20210A.

Таблица 1

## Структура генетической патологии гемостаза и АФС

| Тромбофилии                      | Контрольная группа (n=30) | 1 подгруппа (n=30) | 2 подгруппа (n=20) | 3 подгруппа (n=30) | 4 подгруппа (n=10) |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| MTHFR                            | 2 (6,7%)                  | 19 (63,3%)         | 10 (50,0%)         | 13 (43,3%)         | 6 (60,0%)          |
| FVLeiden                         | 1 (3,3%)                  | 7 (23,3%)          | 1 (5,0%)           | 3 (10,0%)          | 2 (20,0%)          |
| PtG20210A                        | —                         | 2 (6,7%)           | —                  | 2 (6,7%)           | 1 (10,0%)          |
| Генетические тромбофилии (всего) | 3 (10,0%)                 | 28 (93,3%)         | 11 (55,0%)         | 18 (60,0%)         | 9 (90,0%)          |
| АФС                              | —                         | 5 (16,7%)          | —                  | 3 (10,0%)          | 2 (20,0%)          |

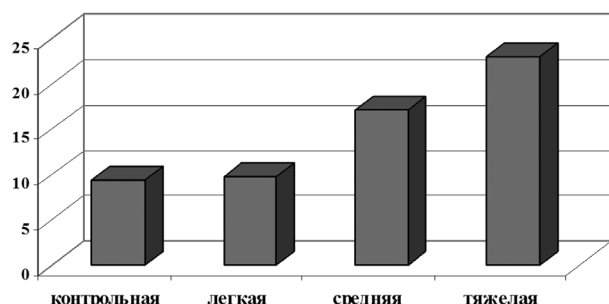


Рис. 1. Уровень гомоцистеина у беременных с различной степенью тяжести гестоза (мкг/л)

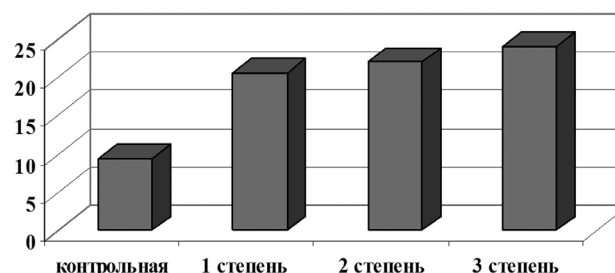


Рис. 2. Уровень гомоцистеина у беременных с ЗРП различной степени тяжести (мкг/л)

В 4-й подгруппе с ПОНРП тромбофилия суммарно составила 90 % случаев. Мутация *MTHFR* была выявлена в 60 % случаев, из них 20 % — в сочетании с АФС. Обращает на себя внимание высокий процент мутации *FV Leiden* (20 %).

В контрольной группе уровень гомоцистеина составил 8,4 мкг/л.

В 1-й подгруппе пациенток, беременность которых осложнилась гестозом, мутация в гене *MTHFR*, как причина развития ГГЦ, была выявлена в 63 % случаев, из них: гетерозиготная форма — в 32 % случаев, а гомозиготная — в 31 %. Уровень гомоцистеина при гомозиготной форме мутации был достоверно выше, чем при гетерозиготной и составил соответственно 18,7–25,8 мкг/л и 12,2–16,8 мкг/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови увеличивалась по мере утяжеления течения гестоза (рис. 1). Гомозиготная форма мутации *MTHFR* достоверно чаще встречалась при гестозе средней и тяжелой степени, в сравнении с легкой, соответственно 27 % и 14 %. Гестоз развивался на фоне сосудистых заболеваний — в 32 % случаев, на фоне заболеваний почек — в 15 %. Частота сочетанных форм гестоза составила 47 %.

У пациенток 2-й подгруппы с ПР уровень гомоцистеина составил 19,4 мкг/л. Мутация в гене *MTHFR* была выявлена в 50 % случаев из них 40 % — в гетерозиготном состоянии, 10 % — в гомозиготном. Примечательно, что уровень гомоцистеина коррелировал со сроком ПР: чем ран-

ше происходили роды, тем выше был уровень гомоцистеина.

У 43 % пациенток 3-й подгруппы с ЗРП уровень гомоцистеина в плазме крови был повышен (рис. 2). Беременные с ЗРП 1-й, 2-й, 3-й степени имели следующие концентрации гомоцистеина в плазме крови: 20,5; 22,0; 24,0 мкг/л соответственно.

При анализе возможных причин ЗРП установлено, что у 40 % беременных выявлена ВУИ, у 17 % — гестоз, у 3 % — Rh-изосенсибилизация, у 13 % — тромбофилия (10 % — АФС, 3 % — *FV Leiden* в гомозиготном состоянии).

У 60 % пациенток, беременность которых осложнилась ПОНРП (4-я подгруппа) концентрация гомоцистеина была выше, чем у здоровых беременных и составила 15,3 мкг/л. ПОНРП возникла на фоне гестоза — в 30 % случаев, артериальной гипертензии — в 20 %, заболеваний почек — в 20 %, угрозы ПР — в 10 %, миомы матки — в 10 %. В 10 % случаев установить причину ПОНРП не удалось.

В группу сравнения для повторного обследования после терапии фолиевой кислотой 5 мг/сутки (Фолацин) вошли 50 беременных с исходной концентрацией ГЦ плазмы >10 мкг/л. Указанный уровень служил критерием отбора, ибо согласно европейским рекомендациям дополнительное введение в рацион фолиевой кислоты следует начинать при концентрации ГЦ в плазме > 10 мкг/л (10 мкг/л — средний для западноевропейской популяции уровень по дан-

Таблица 2

Влияние терапии препаратом Фолацин на уровень ГЦ ( $M \pm m$ )

| Группа                                                                | Уровень ГЦ     |                | Степень снижения ГЦ |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|
|                                                                       | До лечения     | После лечения  |                     |
| Беременные с уровнем ГЦ > 20 мкг/л                                    | 23,21 ± 1,24   | 15,34 ± 1,47   | На 34 %             |
| Беременные с уровнем ГЦ от 15 до 20 мкг/л                             | 18,61 ± 1,045* | 13,85 ± 1,11 * | На 25 %             |
| Беременные с уровнем ГЦ от 10 до 15 мкг/л                             | 13,09 ± 0,29*  | 10,43 ± 0,86 * | На 20 %             |
| * — достоверное различие между средним уровнем ГЦ до и после лечения. |                |                |                     |

ным рандомизированного мультицентрового исследования) [6].

В указанной группе до начала терапии у 9 беременных (18%) была выявлена ГГЦ умеренной степени (20–30 мкг/л), у 24 женщин (48%) — легкая ГГЦ (15–20 мкг/л), у 17 пациенток (34%) уровень ГЦ плазмы был пограничным (10–15 мкг/л).

Все беременные с ГГЦ получали фолиевую кислоту 5 мг/сутки (Фолацин) в течение 2 недель. Повторное обследование после терапии установило, что уровень ГЦ достоверно снизился у всех пациенток; в среднем — на 20–42%. При этом снижение уровня ГЦ плазмы на фоне лечения как в абсолютных так и в относительных значениях было тем существеннее, чем выше был исходный уровень ГЦ (табл. 2).

При сравнительном анализе показателей гемостаза до и после терапии фолиевой кислотой 5 мг/сутки (Фолацин) удалось выявить одну закономерность — у пациенток с ГГЦ достоверно повысился уровень АТIII ( $p < 0,0001$  в парном тесте). Средние значения по уровню АТIII до лечения  $118,5 \pm 5,92$  и  $156,7 \pm 9,26$  после лечения также различались с очень высокой степенью достоверности ( $p = 0,0014$ ). Принимая во внимание возможность угнетения активности АТIII при ГГЦ, повышение уровня этого естественного антикоагулянта на фоне снижения уровня ГЦ можно считать закономерным. Статистически значимых изменений других показателей гемостаза выявить не удалось.

Таким образом, у беременных с такими осложнениями гестационного периода, как гестоз, ПР, ЗРП, ПОНРП, имеются выраженные нарушения в системе гемостаза, связанные с генетическими и приобретенными тромбофилиями. Особое значение среди них имеет ГГЦ, которую можно рассматривать как независимый фактор риска развития акушерских осложнений. Поскольку по результатам данной работы можно говорить о достаточно высокой распространенности тромбофилии на фоне ГГЦ среди

акушерских осложнений, мы считаем определение уровня ГЦ у беременных с осложнениями гестации целесообразным и необходимым в комплексном гемостазиологическом обследовании. Своевременная диагностика этой формы тромбофилии позволяет проводить ее адекватную терапию и вторичную профилактику с обязательным назначением фолиевой кислоты. Фолиевая кислота при назначении в дозе 5 мг/день курсом не менее 2 недель эффективно снижает исходный уровень ГЦ. Наши данные подтверждают, что тромбогенный потенциал ГЦ связан с повреждением эндотелия и угнетением системы естественных антикоагулянтов, в частности АТIII.

## Литература

1. Опыт применения фолацина у женщин с гипергомоцистеинемией и привычным невынашиванием беременности / Курцер М. А. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 6. — С. 32–34.
2. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике / ред. Громова О. А., Торшин И. Ю. — М., 2010. — 53 с.
3. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоэмболии): руководство для врачей / ред. А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. — М.: Триада-Х, 2008. — 152 с.
4. Favaloro E. J., McDonald D., Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — Vol. 35, N7. — P. 695–710.
5. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis / Khandanpour N. [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2009. — Vol. 38, N3. — P. 316–322.
6. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy // Thromb. Res. — 2009. — Vol. 123, suppl. — P. S16–S21.

Статья представлена А. В. Арутюняном,  
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,  
Санкт-Петербург

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A RISK FACTOR  
FOR PREGNANCY COMPLICATIONS

Medyannikova I. V., Kravchenko E. N.

■ **Summary:** Many of the obstetrics complications during pregnancy are caused by general microangiopathy and thrombophilic conditions caused by the antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinaemia and hemostasis defects. The association of these factors significantly increases the risk of obstetric complications. This clearly demonstrates the inspection of 90 pregnant women with complications of the second half of. Early diagnosis of hyperhomocysteinaemia seems to be important in high risk pregnancies.

■ **Key words:** pregnancy; placental insufficiency; preeclampsia; hereditary thrombophilia; gipergomotsistenemiya; folacin.

## ■ Адреса авторов для переписки

*Медяникова Ирина Владимировна* — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии постдипломного образования.  
ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия.  
644099, Омск, ул. Ленина, 12.  
**E-mail:** medyannikova\_i@mail.ru.

*Кравченко Елена Николаевна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии постдипломного образования.  
ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия.  
644099, Омск, ул. Ленина, 12.  
**E-mail:** kravchenko.en@mail.ru.

*Medyannikova Irina Vladimirovna* — candidate of medical sciences, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Studies.  
Omsk State Medical Academy.  
644099, Omsk, st. Lenin, 12.  
**E-mail:** medyannikova\_i@mail.ru.  
*Kravchenko Elena Nicolaevna* — doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Studies.  
Omsk State Medical Academy.  
644099, Omsk, st. Lenin, 12.  
**E-mail:** kravchenko.en@mail.ru.