

© В. М. Шмелева, Л. П. Папаян,  
С. И. Капустин, О. А. Смирнова,  
А. А. Гуржий, В. А. Кобилянская

ФГУ «Российский НИИ гематологии  
и трансфузиологии» ФМБА России,  
Санкт-Петербург

## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ — НЕЗАВИСИМЫЙ И ЗНАЧИМЫЙ ФАКТОР РИСКА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

УДК: 618.39-07

■ Обследовано 426 пациенток с диагнозом «привычное невынашивание беременности» и контрольная группа (n=108). Частота встречаемости гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и средний уровень гомоцистеина (ГЦ) у пациенток достоверно превышали соответствующие показатели в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют, что ГГЦ является значимым фактором риска невынашивания беременности в нашей популяции.

■ **Ключевые слова:** гомоцистеин; гипергомоцистеинемия; привычное невынашивание беременности; гемостаз; тромбофилия.

### Введение

Невынашивание беременности является серьезной медицинской и социальной проблемой. В последние два десятилетия доказано, что в значительной части случаев привычное невынашивание беременности является следствием наследственных и приобретенных нарушений в системе гемостаза [2, 8]. Результаты ретроспективного исследования группы женщин с семейной историей тромбоза (ЕРСОТ) [10], показали, что у женщин с тромбофилией относительный риск потери плода увеличивается на 35%. Наибольший риск отмечается при комбинированных дефектах — 14,3 раза, и при дефиците антитромбина — 5,2 раза. Согласно проспективным наблюдениям в рамках того же исследования у женщин с невынашиванием в анамнезе при каждой последующей беременности при отсутствии специального лечения риск потери плода увеличился на 40% для носителей фактора V Leiden и на 60% — при дефиците антитромбина. Однако при проведении семейных исследований существуют определенные ограничения, в частности — число рассматриваемых случаев, что не позволяет добиться статистической достоверности полученных результатов. Другой методологический подход к изучению корреляции между тромбофилией и невынашиванием беременности состоит в анализе всех случаев потери плода. С использованием последнего к настоящему времени достаточно хорошо доказано значение в структуре репродуктивных потерь таких форм тромбофилии как антифосфолипидный синдром (АФС), дефицит антитромбина (АТ) и протеинов С и S, мутации в гене фактора V Leiden и G20210A в гене протромбина [17]. Вопрос же о роли гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в структуре причин невынашивания беременности остается открытым и данные, опубликованные по этой проблеме, крайне противоречивы [2, 4, 12, 18]. Роль повышенного уровня гомоцистеина (ГЦ) в этиологии невынашивания беременности вызывает закономерный интерес, особенно с учетом высокого процента встречаемости ГГЦ в популяции. Не менее 10% населения в целом (базируясь на широких популяционных исследованиях) имеют легкую ГГЦ, 1% — умеренную и 0,02% — тяжелую ГГЦ [7]. Важен и тот факт, что тромбофилия, вызванная ГГЦ, имеет патогенетическую терапию — фолиевая кислота и витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> [9].

Гомоцистеин — аминокислота, образующаяся в ходе обмена метионина в организме, содержит свободную сульфгидрильную группу и легко окисляется в присутствии электронного акцептора с формированием дисульфидов и активных кислородных радикалов. Метаболизм ГЦ протекает по двум путям: реметилирование и транссульфурирование. При реме-

тировании ГЦ получает метильную группу от 5-метилтетрагидрофолата (производного фолиевой кислоты) и вновь образует метионин в реакции, катализируемой  $V_{12}$ -зависимой метионинсинтазой. Образование 5-метилтетрагидрофолата из 5,10-метилен-тетрагидрофолата катализируется ферментом метилентетрагидрофолат редуктазой (**МТГФР**). Из метионина при участии АТФ и метионин-аденозилтрансферазы образуется S-аденозилметионин, служащий универсальным донором метильной группы в организме. Этот процесс необходим для пролиферации клеток и метилирования РНК и ДНК плода. В процессе транссульфурирования ГЦ конденсируется с серином и образует цистатионин в необратимой реакции, катализируемой цистатионин- $\beta$ -синтазой (**ЦБС**). Для этой реакции коферментом служит пиридоксальфосфат, производное витамина  $V_6$  [7].

Определение уровня ГЦ в утренние часы, после 8–12 часового голодания, позволяет выявлять явную или базальную ГГЦ. Нарушения в процессе транссульфурации, вследствие гетерозиготного дефекта гена ЦБС или недостатка витамина  $V_6$ , идентифицируется по аномальному повышению уровня ГЦ плазмы после метиониновой нагрузки. В классическом варианте уровень ГЦ определяется исходно и через 2, 4, 6 и 8 часов после приема метионина *per os* (из расчета 0,1 г/кг массы тела). При нормальном метаболизме метионина его концентрация в плазме крови после нагрузки достигает максимума через 2 часа, а концентрация ГЦ — через 4–6 часов [11]. Абсолютный подъем уровня ГЦ в ходе теста, как правило, тем выше, чем выше исходный уровень. Для учета вклада базальных значений в результаты теста предлагаются два пути расчета: абсолютная разница между постнагрузочным и базальным значением ГЦ ( $\Delta[\text{ГЦ}]$ ) и относительный подъем ( $\Delta[\text{ГЦ}]\%$ ) [7].

Целесообразность выявления скрытой ГГЦ с использованием метионинового нагрузочного теста (**МНТ**) является одним из наиболее спорных вопросов диагностики тромбофилии, ассоциированной с ГГЦ. Большинство специалистов, ставящих под сомнение применение МНТ в клинической практике, основываются на двух причинах: на первое место практически всегда ставится продолжительность и трудоемкость теста, на второе — отсутствие бесспорных доказательств роли скрытой ГГЦ в развитии сосудистой патологии [14, 15]. По их данным, МНТ не является эффективным инструментом для установления дополнительного риска тромботических осложнений. Напротив, в самом крупном из опубликованных исследований, включившем 750 больных из 9 европейских стран, постнагрузочная ГГЦ

была признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Значение постнагрузочной ГГЦ в структуре репродуктивных потерь изучено в меньшей степени, чем базальной ГГЦ. Тем не менее, мета-анализ европейских исследований, проведенный в 2001 г. и включивший в себя все работы, опубликованные до 1999 г., показал, что повышенный уровень базального ГЦ увеличивает риск привычного невынашивания в 2,7 раза, а повышенный уровень постнагрузочного ГЦ — в 4,2 раза [12].

Отрицательное влияние ГГЦ на репродуктивную функцию может быть объяснено с позиции его воздействия на микротромбообразование и нарушение микроциркуляции, что играет значимую роль в развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения. При этом, несмотря на более чем 30-летний опыт и значительное число исследований, посвященных влиянию ГГЦ на систему гемостаза, четких ответов на ряд вопросов по-прежнему нет. Относительный консенсус достигнут по вопросу влияния тяжелой ГГЦ на систему свертывания крови, в то время как патологические эффекты умеренной и легкой ГГЦ на тромбоцитарный гемостаз, элементы коагуляционного каскада, фибринолиз и систему естественных антикоагулянтов остаются предметом оживленной дискуссии. Более того, ежегодно появляются публикации с результатами не просто противоречивыми, но взаимоисключающими. Особенно много вопросов остается нерешенными в связи с механизмами участия в тромбообразовании постнагрузочной ГГЦ.

## Материалы и методы

Для изучения роли повышенного уровня ГЦ в процессах самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках и оценки влияния базальной и постнагрузочной ГГЦ на показатели гемостаза нами было обследовано 426 женщин в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом «привычное невынашивание беременности» и сопоставимая возрасту контрольная группа женщин без акушерских и тромботических осложнений в анамнезе ( $n=108$ ). Пациентки были направлены на обследование из профильных лечебных учреждений Санкт-Петербурга. В анамнезе пациенток было 2 и более самопроизвольных выкидышей в I триместре беременности.

Материалом для исследования являлась венозная кровь. Образцы получали в утреннее время натощак путем пункции локтевой вены иглой диаметром 0,9 мм, самотеком. Кровь стабилизировалась 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 для оценки коагуляционного звена

гемостаза и в соотношении 4:1 для исследования тромбоцитарного звена. Для исследования уровня ГЦ в плазме и проведения молекулярно-генетических исследований забор крови производился в 2,5%-й раствор ЭДТА в соотношении 9:1. Измерение гомоцистеина в плазме проводилось методом жидкостной хроматографии под высоким давлением (ЖХВД) с флуоресцентной детекцией. В качестве флуоресцентной метки использовали монобромбиман. При проведении исследований использовали контроль качества «Liquichek», производства Bio-Rad Laboratories, United States. Использовали аналитическую колонку 5u C18(2) 100A, 150 × 4,6mm (Phenomenex), хроматограф Spectra-Physics 8800, аутосамплер Gilson 231 и спектрофотометр Merck-Hitachi F-1050, реактивы Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия и Fluka Chemie, GmbH, Германия. В ходе МНТ оценивалось изменение уровня ГЦ после приема метионина *per os* из расчета 0,1 мг/кг. Максимальное увеличение уровня ГЦ после нагрузки отмечалось через 4–6 часов, а затем уровень ГЦ снижался (через сутки в среднем на 40–50%). Уровень ГЦ через 2 часа составлял 60–70% от 4-часового уровня. Значения ГЦ в 4 и 6-часовой точках достоверно не различались, что позволило нам в дальнейшей работе измерять ГЦ через 4 часа после нагрузки, что упрощало проведение теста, как для пациента, так и для лаборатории. Показатель  $\Delta[\text{ГЦ}]$  показал более высокую чувствительность в сравнении с абсолютным подъемом  $[\text{ГЦ}]$  и  $\Delta[\text{ГЦ}]$  %.

Тромбоцитарное звено гемостаза изучалось путем определения внутрисосудистой активации тромбоцитов морфофункциональным методом с использованием фазово-контрастного микроскопа. Коагулологические тесты выполнялись на автоматическом коагулометре ACL-200 производства «Instrumentation Laboratories», США. Помимо активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового теста по Квику, тромбинового времени, концентрации фибриногена исследовали активность фактора VIII и антитромбина, активность фактора Виллебранда, время Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции (ХЗЛЭФ). Уровень Д-димера определяли методом латексной агглютинации (реагенты фирмы «Diagnostica Stago, Roche», Франция). Для определения чувствительности плазмы к активированному протеину С использовали набор реактивов фирмы «Dade Behring», Германия. Для выявления волчаночного антикоагулянта использовали стандартный алгоритм, включающий скрининг (удлинение АПТВ, тест с разведенным ядом гадюки Рассела), корреляционный и подтверждающий тесты. Антитела

к  $\beta_2\text{GPI}$  и протромбину определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реагентов фирмы «ORGENTEC Diagnostica GmbH», Германия. Молекулярно-генетическое тестирование проводилось методом ПЦР.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 и Stat Pad Prism (версия 2) в среде Windows. Для описания распределения полученных количественных данных использовались такие показатели, как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Все исследуемые показатели были подвергнуты тесту на нормальность распределения. Для показателей с нормальным распределением достоверность различий между группами оценена с помощью теста Стьюдента. Для показателей с распределением, отличным от нормального, статистические различия между группами определены с помощью теста Манна–Уитни. В работе использованы следующие методы статистики: сравнение средних значений параметров в зависимых и независимых выборках; оценка связи признаков и различных факторов по коэффициенту корреляции; определение «дополнительного риска» (OR — odds ratio) с 95%-м доверительным интервалом (CI — confidence interval). Значения OR рассчитаны с использованием четырехпольных таблиц.

## Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования были выявлены и исключены из дальнейшей обработки данных носительницы мутации фактора V Leiden (n=12) и мутации G20210A в гене протромбина (n=6), а также пациентки с АФС (n=18), с целью исключить возможное влияние на получаемые результаты этих признанных форм тромбофилии. Как гипергомоцистеинемия расценивали значения ГЦ выше 12,2 мкмоль/л (90% процентиль в контрольной группе женщин с нормальной репродуктивной функцией). Данные сравнительного анализа обследованных групп представлены в таблице 1.

Средний уровень ГЦ у обследованных пациенток с НБ был достоверно выше, чем в контрольной группе ( $10,4 \pm 4,8$  мкмоль/л против  $8,3 \pm 3,0$  мкмоль/л,  $p=0,0008$ ). Частота встречаемости ГЦ в группе женщин с НБ также была достоверно выше, чем в контрольной группе (21,5% против 10%,  $p=0,008$ ). Наличие ГЦ увеличивало риск невынашивания беременности в 2,4 раза (OR=2,4; 95%CI: 1,2–4,7). В качестве рабочей модели мы приняли следующее деление ГЦ по степени выраженности: 12,3–20 мкмоль/л — легкая, 20–50 мкмоль/л — умеренная, 50 мкмоль/л и выше — тяжелая ГЦ. Из всех выявленных случаев ГЦ у пациенток с НБ, 89% приходилось на

Таблица 1

## Отдельные характеристики обследованных групп

Показатель	Контрольная группа	Пациентки	Достоверность различий, р
Число обследованных	108	390	—
Возраст, М±SD	31,8±6,9	30,6±5,3	0,08
Уровень гомоцистеина плазмы, мкмоль/л, М±SD	8,3±3,0	10,4±4,8	0,0008
Частота встречаемости гипергомоцистеинемии, n (%)	11 (10)	84 (21,5)	0,008
Легкая гипергомоцистеинемия, n (%)	11 (10)	75 (19,3)	0,02
Умеренная гипергомоцистеинемия, n (%)	— (0)	8 (2)	0,6
Тяжелая гипергомоцистеинемия, n (%)	— (0)	1 (0,2)	0,7

Таблица 2

## Влияние С677Т полиморфизма гена МТГФР на уровень гомоцистеина

Группы	Уровень гомоцистеина М±SD, мкмоль/л		
	СС генотип	СТ генотип	ТТ генотип
Контроль	8,9±3,2*	11,2±4,6*	13,8±12,2*
Пациентки без вредных привычек	9,1±2,2	9,2±1,7	11,4±1,8

\* — достоверное различие уровня ГЦ при СС и СТ генотипе по сравнению с ТТ генотипом,  $p < 0,01$

долю легкой ГГЦ, 9% — на долю умеренно выраженной ГГЦ. Тяжелая ГГЦ (60,2 мкмоль/л) была диагностирована только в одном случае (1%). В контрольной группе не было выявлено ни умеренной, ни тяжелой ГГЦ.

Наиболее распространенной генетической предпосылкой повышения уровня ГЦ является 677ТТ генотип гена МТГФР [6, 7]. Использование корреляционного анализа показало статистически значимую зависимость уровня ГЦ от генотипа гена МТГФР как в контрольной группе ( $r=0,4$ ,  $p=0,001$ ), так и у пациенток с НБ ( $r=0,7$ ,  $p=0,001$ ). При анализе взаимосвязи между генотипом МТГФР и уровнем ГЦ с учетом анамнестических данных было обнаружено, что 677ТТ генотип в большей степени предрасполагает к повышению уровня ГЦ в сочетании с такими факторами как курение и потребление кофе. Умеренная ГГЦ в 100% случаев в контрольной группе и в 80% случаев у пациенток с НБ приходилась на долю носителей ТТ генотипа гена МТГФР и в 70% и 60% случаев соответственно была ассоциирована с курением и потреблением кофе. Тяжелая ГГЦ (60,2 мкмоль/л), выявленная у пациентки с НБ, была следствием сочетания наследственной предрасположенности (677ТТ генотип гена МТГФР), курения и высокого потребления кофе. Напротив, среди пациенток, характеризовавшихся здоровым образом жизни (табл. 2), сбалансированным питанием и отсутствием вредных привычек, носительство ТТ генотипа гена МТГФР не приводило к значимому повышению уровня ГЦ плазмы.

Известно, что у женщин репродуктивного возраста оптимальный уровень ГЦ составляет

4,5–7,9 мкмоль/л [3]. В нашем исследовании доля оптимальных значений уровня ГЦ в контрольной группе женщин с благополучным акушерским анамнезом составила 52%, в то время как в группе пациенток с невынашиванием 37%,  $p=0,0003$ . При уровне ГЦ выше 7,9 мкмоль/л риск невынашивания беременности увеличивался в 2,2 раза ( $OR=2,2$ ; 95% CI: 1,4–3,5). Таким образом, уже при значениях ГЦ выше 7,9 мкмоль/л, т. е. формально в пределах нормальных значений, риск становился статистически значимым.

Мы предполагаем, что уровни ГЦ выше 7,9 мкмоль/л являются неблагоприятными для нормального развития беременности, поскольку указанные базальные значения не исключают наличия скрытой ГГЦ. Особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, повышенное потребление фолата при развитии плода, могут способствовать клинической манифестации латентных нарушений обмена ГЦ при наступлении беременности в форме синдрома потери плода.

Анализ данных, полученных в ходе проведения метионинового нагрузочного теста в селективной выборке ( $n=40$ ), показал, что уровень ГЦ после нагрузки достоверно коррелирует с исходным уровнем ГЦ ( $r=0,9$ ,  $p=0,00001$  через 4 часа и  $r=0,4$ ,  $p=0,003$  через 24 часа). Скрытая ГГЦ не выявлялась при базальном уровне ГЦ ниже 7 мкмоль/л и выявлялась в 100% случаев при базальных значениях ГЦ выше 12,5 мкмоль/л. Полученные результаты согласуются с исследованием Magongiu F. [13], показавшим, что вероятность постнагрузочной ГГЦ у женщин практиче-

Таблица 3

## Значения индекса APC-R в 1–4 квартилях уровня гомоцистеина

Уровень ГЦ, мкмоль/л	<7,71, квартиль	7,8–10,0, 2 квартиль	10,1–11,9, 3 квартиль	> 11,9, 4 квартиль
Индекс APC-R M±SD	3,4±0,5	2,9±0,2	2,7±0,6	2,6±0,4
p (по сравнению с 1 квартилем)		0,04	0,02	0,0038

ски близка к нулю при базальных значениях ГЦ ниже 5,0 мкмоль/л, а при базальных значениях ГЦ выше 12,5 мкмоль/л можно с высокой вероятностью предполагать наличие постнагрузочной ГГЦ.

Как показано ранее в ряде зарубежных исследований, патологические эффекты ГЦ на гемостаз доза-зависимы [6]. В собственных работах, выполненных в группах больных с артериальными и венозными тромбозами, где средние значения ГЦ составляли 15–18 мкмоль/л, нам удалось показать достоверно более выраженные прокоагулянтные и проагрегантные изменения на фоне ГГЦ [1]. У пациенток с НБ при наличии ГГЦ, особенно умеренной и выраженной, также прослеживалась значимая активация гемостатических процессов. Различия в частоте встречаемости высоких значений Д-димера (2000 нг/мл и выше) у пациенток с нормальными и повышенными показателями ГЦ были статистически достоверны (74% против 20%,  $p < 0,05$ ). Повышение уровня Д-димера с высокой степенью чувствительности отражает нарушение баланса гемостатических реакций и является доказательством нарастающей продукции тромбина при ГГЦ.

Существенным фактором тромбообразования является нарушение нормального функционирования компонентов антикоагулянтной системы, главным образом антитромбина (АТ) и системы протеина С. У пациенток с ГГЦ активность АТ была снижена как в сравнении с нормой (85,8±5,2% против 95,0±14,0%,  $p < 0,05$ ), так и в сравнении с пациентками без ГГЦ (85,8±5,2% против 93,3±5,8%,  $p < 0,05$ ). Оценка влияния ГЦ на степень чувствительности исследуемой плазмы к активированному протеину С была проведена у 28 женщин. Разделив обследованных пациенток на квартили по уровню ГЦ плазмы (табл. 3), мы проследили достоверное снижение индекса резистентности к активированному протеину С (APC-R), что свидетельствует об ингибции системы протеина С при нарастании уровня ГЦ плазмы. При этом достоверное снижение чувствительности плазмы к APC выявлялось уже при повышении уровня ГЦ выше 7,8 мкмоль/л, т. е. обсуждаемых пограничных значений ГЦ.

Изменения показателей гемостаза, отмеченные в ходе проведения МНТ, который в данном контексте можно рассматривать как экспериментальную модель по созданию транзиторной ГГЦ,

полностью подтвердили прокоагулянтный и проагрегантный потенциал избыточных количеств ГЦ. Была выявлена достоверная корреляция между уровнем ГЦ и числом дискоэхиноцитов ( $r=0,9$ ,  $p=0,03$ ), суммой активных форм тромбоцитов ( $r=0,6$ ,  $p=0,03$ ) и числом крупных тромбоцитарных агрегатов ( $r=0,6$ ,  $p=0,04$ ), а также между постнагрузочным уровнем ГЦ и активностью фактора Виллебранда ( $r=0,7$ ,  $p=0,03$ ). Значимая корреляционная связь между постнагрузочным уровнем ГЦ и временем ХЗЛЭФ ( $r=0,7$ ,  $p=0,004$ ) подтвердила угнетающее действие ГЦ на фибринолитическую активность крови.

При обсуждении возможных механизмов вмешательства незначительно повышенного уровня ГЦ в баланс между антикоагулянтными и прокоагулянтными свойствами эндотелия следует упомянуть так называемый фолатный шунт, который работает в эндотелиальном микроокружении как эффективный механизм для восстановления разобщенной в результате оксидантного стресса реакции eNOS. Донором электрона и кислорода для окисленных форм тетрагидробиоптерина (BH4) — BH2 и BH3 — является 5-метилтетрагидрофолат. В свою очередь BH4 является кофактором, необходимым для реакции eNOS. Если биоптерин полностью восстановлен в BH4, данная реакция продуцирует NO, а не супероксид, поддерживая вазодилатацию. Реакция разобщается на фоне оксидантного стресса и при этом становится источником супероксида вместо NO, что усиливает оксидантный стресс [5]. Введение фолата, который является донором кислорода и электрона для BH2 и BH3, делает возможным переход последних в BH4, что в свою очередь восстанавливает реакцию eNOS как источник оксида азота. Таким образом, если для восстановления нормальной продукции NO фолат через шунт забирается из реакции реметилирования в метиониново-фолатном цикле, то это приводит к относительному эндогенному дефициту фолата и, следовательно, ГГЦ. В свою очередь ГГЦ вносит дополнительный вклад в развитие оксидантного стресса [16]. Вероятно, избыточные количества ГЦ, недостаточные для радикального изменения баланса антикоагулянтных и прокоагулянтных составляющих гемостаза в организме матери, с исходом в острый тромбоз, могут нарушить репродуктивную функцию за счет дефектов имплантации, снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта, наруше-

ния нормального развития фетоплацентарного кровообращения.

Особое внимание к тромбофилии, ассоциированной с ГГЦ, во многом объясняется возможностью эффективно снижать уровень ГЦ в плазме путем назначения доступных, недорогих и безопасных витаминных препаратов. Фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub> ускоряют утилизацию ГЦ по пути реметилирования, а активная форма пиридоксина — пиридоксаль-фосфат повышает утилизацию ГЦ по пути транссульфурирования [9]. Дозировки фолиевой кислоты в нашем исследовании варьировались в зависимости от исходной степени тяжести ГГЦ. Пациентки с пограничными значениями ГЦ и легкой ГГЦ получали фолиевую кислоту по 1 мг/сут, с умеренной и тяжелой ГГЦ — по 5 мг фолиевой кислоты ежедневно. На фоне лечения уровни ГЦ уменьшались у всех больных с высокой степенью достоверности ( $p < 0,0001$ ). Средняя разница в уровне ГЦ через 1 месяц при умеренной ГГЦ составила 5,2 мкмоль/л, при легкой — 3,4 мкмоль/л. При наличии легкой ГГЦ через месяц приема в 99% случаев достигались нормальные показатели, что позволяло переходить на поддерживающие дозы витаминов. Оптимальные сроки достижения желаемых значений ГЦ (ниже 8 мкмоль/л) демонстрировали женщины до 35 лет без вредных привычек и сопутствующих заболеваний. В этой же подгруппе нормальные значения ГЦ регистрировались в дальнейшем при использовании поддерживающих дозировок фолиевой кислоты (0,4–0,8 мг/сут). У пациенток с тяжелой и умеренной ГГЦ за первый месяц терапии удалось снизить уровень ГЦ в среднем по группе на 39%, за 6 месяцев — еще на 27%. При пролонгации приема лечебных доз фолиевой кислоты и витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> до 1 года и более нормальные показатели были достигнуты в 100% случаев.

Полученные результаты свидетельствуют, что ГГЦ является значимым, достаточно распространенным и, что особенно актуально для клиницистов — легко модифицируемым фактором риска невынашивания беременности в популяции Северо-Западного региона России.

## Литература

1. Гипергомоцистеинемия — значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / Шмелева В. М. [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2003. — № 3. — С. 28–34.
2. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
3. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation / Rasmussen K. [et al.] // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42. — P. 630–636.
4. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility / Fatini C. [et al.] // Blood Coagulation and Fibrinolysis. — 2000. — Vol. 11. — P. 657–662.
5. Bendall J. K., Alp N. J., Warrick N. Stoichiometric relationships between endothelial tetrahydrobiopterin, endothelial NO synthase (eNOS) activity, and eNOS coupling in vivo: insights from transgenic mice with endothelial-targeted GTP cyclohydrolase 1 and eNOS overexpression // Circ. Res. — 2005. — Vol. 97. — P. 864–871.
6. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. — N.-Y.: Springer Verlag, 2002. — 217 p.
7. Carmel R., Jacobsen D. W. Homocysteine in Health and Disease. — Cambridge: University Press, 2001. — 500 p.
8. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin / Brenner B. [et al.] // Thromb. Haemost. — 2000. — Vol. 83. — P. 693–697.
9. Griend R., Biesmab D. H., Bangac J. D. Postmethionine-load homocysteine determination for the diagnosis hyperhomocysteinaemia and efficacy of homocysteine lowering treatment regimens // Vas. Med. — 2002. — Vol. 7. — P. 29–33.
10. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study / Vossen C. Y. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 2. — P. 592–596.
11. Homocysteine levels — before and after methionine loading — in 51 Dutch families / Den Heijer M. [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 13. — P. 753–762.
12. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis / Nelen W. L. [et al.] // Fertility and Sterility. — 2000. — Vol. 74. — P. 1196–1199.
13. Hyperhomocysteinemia: could the post-methionine oral loading test sometimes be avoided? / Marongiu F. [et al.] // Haematologica. — 2003. — Vol. 88, N2. — P. 186–191.
14. Methionine-loading and random homocysteine tests have no added value in risk assessment for venous and arterial thrombosis / Lijfering W. M. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5. — P. 614–616.
15. No added value of the methionine loading test in assessment for venous thrombosis and cardiovascular disease risk / Keijzer M. [et al.] // Thromb Haemost. — 2006. — Vol. 95. — P. 380–385.
16. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in Humans / Prapti M. [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1161–1168.
17. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss / Lissade-Lavigne G. [et al.] // Haematologica. — 2005. — Vol. 90, N9. — P. 1223–1230.
18. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage / Abbate R. [et al.] // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2002. — Vol. 32. — P. 318–321.

## HYPERHOMOCYSTEINEMIA IS COMMON AND INDEPENDENT RISK FACTOR FOR RECURRENT PREGNANCY LOSS IN NORTH-WESTERN RUSSIA

Shmeleva V. M., Papayan L. P., Kapustin S. I.,  
Smirnova O. A., Gyrjiy A. A., Kobilyanskaya V. A.

■ **Summary:** Study involved 426 women with recurrent pregnancy loss (RPL) from the North-Western Russia and 108 healthy women as controls. The prevalence of hyperhomocysteinemia (HHcy) and mean homocysteine levels were significantly higher in women with RPL compared with controls. According to our data HHcy is common and independent risk factor for RPL in our population.

■ **Key words:** homocysteine; hyperhomocysteinemia; recurrent pregnancy loss; haemostasis; thrombophilia.

## ■ Адреса авторов для переписки

*Шмелева Вероника Михайловна* — доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории свертывания крови РосНИИГТ.

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., дом 16.

**E-mail:** veronikashmeleva@yandex.ru.

*Папаян Людмила Петровна* — д. м. н., проф., руководитель лаборатории свертывания крови РосНИИГТ.

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., дом 16.

**E-mail:** papayn@mail.ru.

*Капустин Сергей Игоревич* — д. б. н., руководитель лаборатории биохимии РосНИИГТ.

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., дом 16.

**E-mail:** kapustin.sergey@mail.ru.

*Смирнова Ольга Анатольевна* — к. м. н., научный сотрудник лаборатории свертывания крови РосНИИГТ.

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., дом 16.

**E-mail:** olasova@rambler.ru.

*Гуржий Анна Александровна* — к. м. н., научный сотрудник лаборатории свертывания крови РосНИИГТ.

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., дом 16.

**E-mail:** sever@bk.ru.

*Кобильянская Вера Александровна* — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории свертывания крови РосНИИГТ.

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., дом 16.

**E-mail:** verakobi@mail.ru.

*Shmeleva Veronika Mihailovna* — M.D., Ph.D., chief scientist, laboratory of blood coagulation. State Russian Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency of Russia.

**E-mail:** veronikashmeleva@yandex.ru.

*Papayan Ludmila Petrovna* — M.D., Ph.D., Professor, head of laboratory of blood coagulation. State Russian Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency of Russia.

**E-mail:** papayn@mail.ru.

*Kapustin Sergei Igorevich* — Ph.D., head of laboratory of biochemistry. State Russian Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency of Russia.

**E-mail:** kapustin.sergey@mail.ru.

*Smirnova Olga Anatolievna* — scientist, laboratory of blood coagulation. State Russian Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency of Russia.

**E-mail:** olasova@rambler.ru.

*Gyrgiy Anna Aleksandrovna* — scientist, laboratory of blood coagulation. State Russian Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency of Russia.

**E-mail:** sever@bk.ru.

*Kobilyanskaya Vera Aleksandrovna* — scientist, laboratory of blood coagulation. State Russian Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency of Russia.

**E-mail:** verakobi@mail.ru.