

А. В. Кобчикова

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение патогенеза гестоза, частота гестоза из года в год увеличивается и достигает 16–21% [1].

На сегодняшний день хорошо известно, что гестоз — клиническая модель ДВС-синдрома, а в его развитии важное место занимают тромбофилические состояния.

Гипергомоцистеинемия в списке тромбофилий стоит несколько особняком. В отличие от других форм генетической тромбофилии при гипергомоцистеинемии нет исходных нарушений в системе гемостаза, они развиваются опосредованно, при сбое в работе ферментных систем, накоплении гомоцистеина в плазме крови, развитии окислительного стресса. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) при этом становится независимым фактором риска развития тромботических и акушерских осложнений (независимо от пола, возраста, диеты, наличия других генетических мутаций, предрасполагающих к тромбозам), связано это с развитием артериальных и венозных тромбозов [2–5]. При наличии ГГЦ риск развития коронарной патологии повышается в 1,7 раза, цереброваскулярной патологии — в 2,5 раза, периферических сосудистых заболеваний — в 6,8 раза [6].

Ведущим патогенетическим звеном при ГГЦ, по мнению большинства исследователей, является дисфункция эндотелия, которая проявляется в угнетении его антикоагулянтных и активации прокоагулянтных свойств. Биохимической основой данного процесса является индуцируемый избытком гомоцистеина оксидантный стресс. А именно — увеличение продукции активных кислородных радикалов и нарушение способности к детоксикации перекисей [7, 8].

В настоящее время данные о частоте ГГЦ у беременных с гестозом, концентрации уровня гомоцистеина во время физиологической беременности, дозировке применения витаминпрепаратов группы В имеют неоднозначный ответ.

С целью изучения закономерностей частоты и выраженности ГГЦ у пациенток с гестозом, а также оценки патогенетически обоснованных способов медикаментозной коррекции этого состояния на клинической базе нашей кафедры выполнено исследование 275 человек.

Материалы и методы. Работа состояла из двух этапов. На первом этапе мы определяли процент встречаемости гипергомоцистеинемии у беременных с гестозом, оценивали ее влияние на систему гемостаза, проводили терапию гестоза с учетом изменений гемостаза и наличия ГГЦ. Целью второго этапа исследования было выявить процент гестоза у беременных с дефектом в гене MTHFR, принимающих витамины группы В в течение всей беременности, с исследованием у них системы гемостаза.

Все обследованные были разделены на три группы.

Контрольную группу составили беременные с физиологическим течением гестационного процесса — 31 женщина в возрасте от 20 до 37 лет, обследованные во всех трех

триместрах беременности. Средний возраст пациенток в группе — $24,5 \pm 5,0$ лет. Критерием отбора явилось отсутствие хронических заболеваний, осложненного тромбоцитического и акушерского анамнеза, а также семейного тромбоцитического и акушерского анамнеза, кровотечений в анамнезе. Здоровые беременные женщины были обследованы при условии неосложненного течения данной беременности.

Первая группа включала беременных с подтвержденным диагнозом гестоза и составила 107 человек в возрасте от 18 до 37 лет. Средний возраст беременных в группе — $25,4 \pm 4,7$ лет. Группа была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа — 56 пациенток с гестозом легкой степени тяжести; 2-я подгруппа — 51 пациентка с гестозом средней, тяжелой степени, преэклампсией.

Для получения достоверного результата в исследование первой и контрольной групп включали лишь беременных, по тем или иным причинам не принимавших фолиевую кислоту и другие витамины группы В на момент исследования, либо принимавшие ее в дозах до 1 мг.

Для того чтобы сформировать *вторую группу*, нами были отобраны в гематологическом центре при родильном доме №6 им. проф. В. Ф. Снегирева 135 человек с выявленным полиморфизмом $C677 \rightarrow T$ в гене $MTNFR$ до наступления беременности. Из 135 женщин с последующей беременностью у 33-х развился гестоз различной степени тяжести, они и были включены во вторую группу. Средний возраст женщин в группе — $29,2 \pm 4,0$ лет.

В соответствии с целями и задачами настоящей работы мы проводили исследование уровня гомоцистеина, генетических маркеров, трех ключевых функциональных компонентов системы гемостаза. Особое внимание было уделено методам распознавания и количественной оценки некоторых важных показателей и молекулярных маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного звена, гемокоагуляции, фибринолиза и тромбоинемии.

Из 107 обследованных беременных первой группы у 56 человек выявлена легкая степень гестоза (52,34%) — первая подгруппа, у 51 (47,66%) — средняя, тяжелая степень гестоза и преэклампсия — вторая подгруппа.

Во второй группе гестоз легкой степени развился у 29 человек (87,9%), и у 4 человек (12,1%) выявлен гестоз средней и тяжелой степени, преэклампсия.

Определение уровня гомоцистеина проводилось в плазме венозной крови беременных с помощью иммуноферментного метода Axis Homocysteine EIA. У беременных с гестозом исследование на гомоцистеин проводили до начала лечения. Венозную кровь отбирали в охлажденные пробирки с ЭДТА натошак в утренние часы через 12 часов после последнего приема пищи. Это необходимо в связи с тем, что богатая белком пища приводит к повышению концентрации гомоцистеина на 15–20%. Образцы немедленно центрифугировались, так как гомоцистеин выделяется из эритроцитов и лейкоцитов после забора крови.

Активность фактора Виллебранда определяли по скорости агрегации стандартной взвеси тромбоцитов человека под действием ристомидина в присутствии плазмы обследованного пациента. Для построения стандартной кривой использовали бестромбоцитарную объединенную донорскую плазму [9].

Исследование содержания антитромбина проводилось с помощью реактива производства «Орион-Диагностика» методом жидкофазной иммунопреципитации.

Для проведения скрининга нарушений в системе протеина С использовался набор производства «Технология-Стандарт» (Россия).

Определение концентрации D-димера проводилась количественным методом с использованием анализатора «BTS 370 PLUS».

Генотипирование полиморфизма C677T в гене MTHFR проводили на основе амплификации ДНК in vitro методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [10] с последующей обработкой ПЦР-продукта специфической эндонуклеазой рестрикции MspI.

Результаты и их обсуждение. Число первородящих и повторнородящих было в первой группе — 46 (42,9%) и 61 (57,1%), соответственно; во второй группе — 2 пациентки (6,1%) были первородящими и 31 (93,9%) — повторнородящими. В контрольной группе эти показатели составили 22 (71%) и 9 (29%) соответственно.

Срок гестации был на момент исследования в первой группе — $32,5 \pm 0,5$ недели, во второй группе — $35,1 \pm 0,3$, в контрольной группе — $34,3 \pm 0,4$.

Анализ акушерского анамнеза у беременных выявил высокую частоту таких акушерских осложнений, как синдром задержки внутриутробного развития плода, самопроизвольные поздние аборт, преждевременные роды, антенатальная гибель плода (табл. 1). У беременных контрольной группы невынашивания отмечено не было.

Таблица 1

Исходы предыдущих беременностей у обследованных беременных

Исходы беременностей	Первая группа n = 107	Вторая группа n = 33	Контрольная группа n = 31
Медицинский аборт до 12 недель	45 (42%)*	2 (6,1%)	4 (12,9%)
Самопроизвольный аборт до 12 недель	24 (22,43%)	19 (57,6%)	0
Самопроизвольный поздний аборт	2 (1,9%)	9 (27,3%)	0
Преждевременные роды	6 (5,6%)	5 (15,2%)*	1 (3,22%)
Гестоз	37 (34,6%)	16 (48,5%)	0
ПОНРП	6 (5,6%)	1 (3,0%)	0
СЗРП	10 (9,3%)	6 (18,2%)	0
Антенатальная гибель плода	5 (4,67%)	7 (21,2%)	0
Мертворождения	1 (0,9%)	3 (9,1%)	0

* различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таким образом, у беременных с гестозом процент самопроизвольных аборт, преждевременных родов, синдром задержки развития плода (СЗРП), антенатальной гибели, мертворождения достоверно выше по сравнению с контрольной группой.

Нами отмечена высокая частота соматической патологии у беременных первой и второй групп. Наиболее частыми факторами риска развития гестоза являются сосудистые заболевания, нарушение жирового обмена и заболевания мочевыводящей системы. В контрольной группе соматическая патология встречалась у 8 человек (25,8%) и включала в себя диффузный нетоксический зоб у 3 пациенток (9,7%), варикозную болезнь у 4 пациенток (12,9%) и миокардиодистрофию без недостаточности кровообращения у 1 пациентки (3,2%).

Среди причин артериальной гипертензии, предшествовавшей беременности у пациенток с гестозом, наиболее часто встречались вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу у 26 человек (24,3%) первой группы, у 5 (15,2%) пациенток второй группы и гипертоническая болезнь I и IIa стадии у 25 (23,4%) беременных первой группы и 2-х (6,1%) — второй группы.

У беременных с гестозом при данной беременности обострение хронического пиелонефрита имело место в 11 случаях в первой группе и в 5 случаях — во второй. Обострения хронического воспалительного процесса органов мочевыводящей системы к мо-

менту проведения исследования выявлено не было. У одной пациентки второй группы была обнаружена рецидивирующая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, у двух — тромбофлебит нижних конечностей, а также у одной — выявлено нарушение мозгового кровообращения.

Все пациентки были обследованы на наличие у них гипергомоцистеинемии и других генетических и приобретенных тромбофилий. Структура выявленной патологии представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота врожденных дефектов системы гемостаза женщин с гестозом

Показатель	Первая группа n = 107, %	Вторая группа n = 33, %	Контроль n = 31, %
Мутация фактора V Leiden:			
гомозиготная	2(1,87%)	0	0
гетерозиготная	12(11%)	3 (9%)	0
Мутация G/A-455 в гене фибриногена:			
гомозиготная	2 (1,87%)	1 (3%)	0
гетерозиготная	15(14,0%)	4 (12,1%)	0
Мутация C677→T в гене MTHFR:			
гомозиготная	18 (16,8%)	6 (18,2%)	0
гетерозиготная	47 (44%)	27 (81,8%)	4 (12,9%)
Мутация G20210→A в гене протромбина:			
гомозиготная	0	0	0
гетерозиготная	2 (1,87%)	0	0
Полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1:			
гомозиготный	19(17,8%)	7 (21,2%)	
гетерозиготный	22(20,6%)	12 (36,4%)	1 (3,2%)
Полиморфизм P1 A1/A2 в гене GpIIIa:			
гомозиготный	10 (9,3%)	0	0
гетерозиготный	19 (17,8%)	2 (6%)	1 (3,2%)
Мультигенная форма тромбофилии	67 (62,6%)	23 (69,7%)	0
Тромбофилии (всего)	78 (72,9%)	33 (100%)	6 (19,3%)

Из приведенных данных мы видим, что суммарно тромбофилия того или иного гена была выявлена у 72,9% пациенток первой группы и 19,3% — в контрольной группе.

В первой группе достоверно чаще была частота гомозиготной мутации MTHFR ($p < 0,005$), гомозиготного ($p < 0,001$) и гетерозиготного ($p < 0,005$) полиморфизма гена PAI-1, гетерозиготных полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов GPIIb ($p < 0,05$), а также гетерозиготной мутации FV Leiden ($p < 0,05$). В абсолютном большинстве случаев имела место мультигенная форма тромбофилии (62,6%).

Во второй группе находились пациентки, обследованные до беременности, и в 100% случаев у них была выявлена наследственная тромбофилия. У 69,7% — были обнаружены генетические изменения в нескольких генах. Данный процент достоверно не отличался от такового беременных, обследованных во время беременности.

Проведенный генетический анализ выявил частоту мутации фермента MTHFR C677T в первой группе пациенток — 60,8% (65 человек): гомозиготная форма была выявлена у 18 (16,8%) пациенток, гетерозиготная — у 47 (44%). Это достоверно превышает частоту генетической формы гипергомоцистеинемии здоровых женщин при физиологическом гестационном процессе. Такая же тенденция наблюдается во второй группе.

В первой группе гомозиготная форма мутации MTHFR C677T не была выявлена

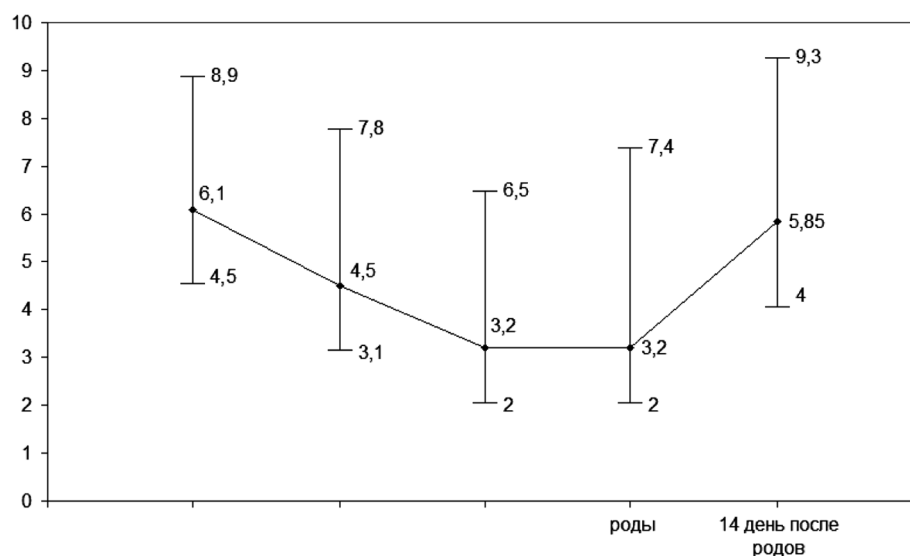
ни у одной пациентки с гестозом легкой степени тяжести в отличие от пациенток с гестозом средней, тяжелой степени, преэклампсией (18 пациенток).

В первой группе гетерозиготная форма мутации выявилась у 23 пациенток (41,1%) с гестозом легкой степени тяжести и у 24 пациенток (42,9%) с гестозом средней и тяжелой степени, преэклампсией.

Во второй группе у 27 пациенток с гетерозиготной мутацией и у 2 пациенток с гомозиготной мутацией развился гестоз легкой степени тяжести, а у 4 беременных с гомозиготной мутацией развился гестоз средней и тяжелой степени, преэклампсия.

Среди пациенток с нормально протекающей беременностью мутация гена MTHFR C677T была обнаружена у четырех (12,9%) женщин (гетерозиготная форма). Концентрация гомоцистеина у них при этом оставалась в пределах нормы и соответствовала 2,0–4,1 мкмоль/л. Гомозиготной формы мутации гена MTHFR C677T в контрольной группе выявлено не было.

При измерении уровня гомоцистеина в контрольной группе в течение беременности нами отмечено, что происходит достоверное снижение уровня гомоцистеина во втором и третьем триместрах. В первом триместре концентрация гомоцистеина (см. рис.) составила $6,1 \pm 0,5$ мкмоль/л ($4,5 \div 8,9$ мкмоль/л). В группе второго триместра средняя концентрация гомоцистеина составила $4,5 \pm 0,6$ мкмоль/л ($3,1 \div 7,8$ мкмоль/л). В третьем триместре концентрация гомоцистеина составила $3,2 \pm 0,5$ мкмоль/л ($2,0 \div 6,5$ мкмоль/л).



Изменение концентрации гомоцистеина на протяжении беременности

Таким образом, оценка концентрации гомоцистеина у беременных должна проводиться с учетом норм концентрации гомоцистеина в различные сроки беременности.

Вероятно, причиной такого значительного снижения концентрации гомоцистеина во время беременности являются гемодилюция, повышение концентрации стероидов в крови беременной и утилизация больших количеств метионина и гомоцистеина организмом плода. Все эти процессы активизируются в полной мере именно к началу второго триместра [11].

Концентрация гомоцистеина при гестозе достоверно превышала средние показатели в контрольной группе здоровых беременных ($p < 0,05$), причем повышение его содержания соответствовало степени тяжести заболевания.

Таблица 3

Частота генетической формы гипергомоцистеинемии и концентрация гомоцистеина

Показатель	Беременные с гестозом				Контрольная группа (n = 29)
	легкой степени тяжести (n = 23)	средней и тяжелой степеней, преэклампсией (n = 45)	легкой степени тяжести (n = 29)	средней и тяжелой степеней, преэклампсией (n = 4)	
	первая группа		вторая группа		
Мутация С677→Т в гене МТНFR					
гомозиготная	0	18	2	4	0
гетерозиготная	23	24	27	0	4
Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л (min-max)	5,78±1,6 4,2÷7,8	9,94±4,9 5,6÷17,8	5,74±1,25 4,0÷7,0	8,2±2,09 6,5÷11,2	3,2±0,4 2,0÷6,5

Как видно из приведенных данных (табл. 3), концентрация гомоцистеина в плазме крови достоверно увеличивалась по мере утяжеления течения гестоза ($p < 0,05$).

Уровень гомоцистеина у здоровых беременных был достоверно ниже, чем у беременных с гестозом и составил $3,2 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Гомозиготная форма мутации МТНFR достоверно чаще встречалась при гестозе средней и тяжелой степени по сравнению с легкой степенью тяжести соответственно ($p < 0,05$).

У двух пациенток в первой группе с гестозом средней и тяжелой степени и преэклампсией была выявлена гипергомоцистеинемия без наличия генетической предрасположенности. Возможно это было связано с выраженным дефицитом фолиевой кислоты и других витаминов группы В, о чем косвенно может свидетельствовать наличие у этих пациенток анемии III степени.

Известно, что к числу факторов, приводящих к повышению тромбогенного потенциала эндотелия с его последующим повреждением, относится фактор Виллебранда (табл. 4). Согласно полученным нами данным, отмечено достоверное нарастание этого показателя при гестозе, наиболее выраженное при тяжелой степени, что является доказательством прогрессирующего повреждения сосудистой стенки и увеличения содержания тромбина при утяжелении гестоза.

Определение количества фибриногена у беременных с гестозом в первой группе показало достоверное повышение показателя, что является признаком гиперкоагуляции у пациенток указанных подгрупп, наиболее выраженной при тяжелой степени гестоза.

При оценке физиологических антикоагулянтов в первой группе выявлено прогрессирующее снижение концентрации как антитромбина III (АТ III) и протеина С (ПС).

При этом, в подгруппе больных с тяжелым гестозом уровень активности АТ III оказался за пределом минимальных значений нормы, что может свидетельствовать о вероятности развития внутрисосудистого свертывания крови у этих пациенток.

Определение количества РФМК у беременных с гестозом показало достоверное повышение показателя во всех подгруппах и значительный их рост при тяжелом течении данного осложнения на фоне гипергомоцистеинемии. Указанные данные являются подтверждением развития тромбинемии и гиперкоагуляции при гестозе и их нарастания при увеличении тяжести осложнения.

Количественное определение D-димера показало выраженное увеличение показателя при развитии гестоза, что подтверждает нарастание степени внутрисосудистого свертывания крови и увеличение напряжения фибринолитической системы при утяжелении гестоза.

Таблица 4

Содержание показателей тромбоцитарного, коагуляционного звеньев и системы фибринолиза и тромбинемии

Показатели гемостаза	Первая группа		Контроль
	Гестоз легкой степени	Гестоз средней и тяжелой степеней, преэклампсия	
Фактор Виллебранда, %	127,5±0,4*	160±4,4*	115,4±0,3
Фибриноген, г/л	5,16±0,1*	5,3±0,21*	4,13 ±0,09
Антитромбин III, мг/л	164,9±2,6*	142±4,4*	236,6±6,96
Протеин С, НО	0,95±0,01*	0,85±0,02*	1,07±0,01
РФМК в плазме, $\times 10^{-2}$ г/л	16,4±0,2*	23,7±0,6*	6,6±0,06
D-димеры, нг/мл	945,2±215,0*	1500±110,0*	532,3±124,9

После проведения генетических исследований и определения концентрации гомоцистеина всем пациенткам с гипергомоцистеинемией, помимо стандартной терапии гестоза, назначалась фолиевая кислота и другие витамины группы В (витаминный комплекс «Ангиовит» от 5 до 10 мг в день или «Фолацин» от 5 до 15 мг в день в сочетании с «Нейромультивитом»). Всем женщинам с гипергомоцистеинемией была также рекомендована соответствующая диета с ограничением пищи богатой метионином и, наоборот, обогащением их рациона продуктами, содержащими фолаты и витамины группы В. В качестве антикоагулянта прямого действия использовали препарат низкомолекулярного гепарина «Фраксипарин» (надропорин кальций, 2850 МЕ анти-Ха), который назначали в дозе 0,3 мл, подкожно, 1–2 раза в сутки. В качестве дезагреганта использовали курантил по 25 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Через две недели проводили контроль показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина.

Во второй группе, несмотря на проведение патогенетической терапии гипергомоцистеинемии, гестоз развился в 23% случаев. Со стороны показателей гемостаза были выявлены достоверные отличия от группы контроля. Но эти изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена, коагуляционного звена, системы фибринолиза и тромбинемии имели достоверно менее выраженный характер и менее тяжелые проявления гестоза (в 12,1% случаев развивался гестоз тяжелой степени, а 87,9% — гестоз легкой степени тяжести) (табл. 5).

Таблица 5

Содержание показателей тромбоцитарного, коагуляционного звеньев и системы фибринолиза и тромбинемии

Показатели гемостаза	Вторая группа		Контроль
	Гестоз легкой степени	Гестоз средней и тяжелой степеней, преэклампсия	
Фактор Виллебранда, %	125,5±2,8*	145±0,9*	115,4±0,3
Фибриноген, г/л	4,2±0,07*	4,6±0,1*	4,13 ±0,09
Антитромбин III, мг/л	190±2,0*	154±2,0*	236,6±6,96
Протеин С, НО	1,04±0,02*	0,87±0,02*	1,07±0,01
РФМК в плазме, $\times 10^{-2}$ г/л	10,4±0,04*	16±0,6*	6,6±0,06
D-димеры, нг/мл	545±136,6*	700±195*	532,3±124,9

При обследовании первой и второй групп была выявлена умеренная корреляция между уровнем гомоцистеина и концентрацией D-димеров $p < 0,05$ ($r = 0,6$) (маркеры тромбинемии) при легкой степени гестоза.

При обследовании группы, включающей беременных со средней и тяжелой степенью тяжести гестоза, преэклампсией, в первой и второй группах были выявлены сильные корреляционные связи между показателями сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического звеньев и маркеров тромбинемии. Уровень гомоцистеина напрямую коррелировал с фактором Виллебранда $r = 0,96$ ($p < 0,001$), концентрацией фибриногена $r = 0,83$ ($p < 0,001$), концентрацией D-димеров $r = 0,74$ ($p < 0,001$) и обратно — с антитромбином III $r = -0,79$ ($p < 0,001$), протеином C $r = -0,75$ ($p < 0,001$).

Среди осложнений беременности у пациенток встречались хроническая плацентарная недостаточность, врожденная задержка развития плода (ВЗРП), угроза прерывания беременности, многоводие, маловодие, анемический синдром (табл. 6).

Таблица 6

Структура осложнений беременности

Осложнение беременности	Первая группа		Вторая группа		Контрольная группа	
	n = 107	M $\pm$ m%	n = 33	M $\pm$ m%	n = 31	M $\pm$ m%
Угроза прерывания беременности	19	17,8 $\pm$ 3,7*	4	12,1 $\pm$ 5,7*	0	0
ВЗРП	43	40,2 $\pm$ 4,7*	1	3,0 $\pm$ 2,97*	0	0
Нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод	47	43,9 $\pm$ 4,8*	5	15,2 $\pm$ 6,2*	0	0
Многоводие	15	14 $\pm$ 3,4*	0	0	1	3,23
Маловодие	9	8,4 $\pm$ 2,3	1	3,0 $\pm$ 2,97	0	0
Анемия	75	70 $\pm$ 4,3*	7	21,2 $\pm$ 7,1*	1	3,23

* различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таким образом, мы видим, что гестоз у беременных, с наследственной ГГЦ и получающих терапию витаминами группы В, развивается в 23% случаев. Полностью исключить возникновение данного заболевания несмотря на патогенетическую терапию не удается, что говорит о том, что патогенез гестоза многофакторен. Однако пациентки, получавшие терапию ГГЦ на фоне всей беременности, имели достоверно низкие значения показателей — сосудисто-тромбоцитарного, системы фибринолиза и тромбинемии, более высокие показатели антикоагулянтов, а также менее выраженную клиническую картину гестоза (в 12,1% случаев развивался гестоз тяжелой степени, а 87,9% — гестоз легкой степени). Кроме того, гестоз во второй группе развился на сроке 35,1 $\pm$ 0,3 недель, что достоверно больше, чем в первой группе — 31,8 $\pm$ 0,4 недель и с меньшим процентом акушерских осложнений.

Таким образом, уровень гомоцистеина у 63,5% пациенток с гестозом был достоверно выше, чем в контрольной группе — 3,2 $\pm$ 0,5 мкмоль/л ($p < 0,05$). Концентрация гомоцистеина в плазме крови достоверно увеличивается по мере нарастания степени тяжести гестоза ($p < 0,05$). Так, при легкой, средней, тяжелой степени гестоза и преэклампсии концентрация гомоцистеина составляет соответственно 5,78 $\pm$ 1,6 и 9,94 $\pm$ 4,9 мкмоль/л.

Генетическая предрасположенность к развитию гипергомоцистеинемии (мутация MTHFR C677T) встречается у 60,8% беременных с гестозом (гетерозиготная форма — у 44%, гомозиготная — у 16,8%).

Выявлены корреляции между гипергомоцистеинемией и значениями РФМК, фибриногена, D-димеров, фактора Виллебранда, АТ III, протеина C.

Назначение препаратов, включающих фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг в сутки и другие витамины группы В, у пациентов с гипергомоцистеинемией позволяет снизить концентрацию гомоцистеина и уменьшить тяжесть проявления гестоза.

У беременных женщин с гипергомоцистеинемией, получавших в составе комплексной терапии витамины группы В, а при коагуляционном синдроме и активации внутрисосудистого свертывания — низкомолекулярные гепарины, гиперагрегации тромбоцитов — антиагреганты, при повышении индекса резистентности в маточных артериях — нитропрепараты, антиоксиданты, отмечено достоверное снижение процента преждевременных родов, синдрома задержки развития плода, высокий процент родоразрешения через естественные родовые пути в доношенном сроке.

Литература

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. СПб.: «Издательство Н-Л», 2002. 281 с.
2. Clark R., Frost C., Leroy V., Collins R. For the Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomized trials // Br. Med. J. 1998. Vol. 316. P. 894–898.
3. D'Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease // Blood. 1997. Vol. 9. P. 1–11.
4. Den Heijer M., Rosendaal F. R., Blom H. J. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis // Thromb. Haemost. 1998. Vol. 80. P. 874–877.
5. Макацария А. Д., Белобородова Е. В., Баймурадова С. М., Бицадзе В. О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М.: ТРИАДА-Х, 2005. 216 с.
6. Carmel R., Jacobsen D. W. Homocysteine in Health and Disease // Cambridge University Press. 2001. P. 500.
7. Medina M., Urdiales J., Amores-Sanchez M. Roles of homocysteine in cell metabolism. Old and new functions // Eur. J. Biochem. 2001. Vol. 268. P. 3871–3882.
8. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherothrombosis // New Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. P. 1042–1050.
9. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб., 2000.
10. Mullis K. B. Specific synthesis of DNA via a polymerase-catalysed chain reaction / Eds K. B. Mullis, F. A. Faloona // Methods Enzymol. 1987. Vol. 155. P. 335–350.
11. Белобородова Е. В. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной форм гипергомоцистеинемии при ведении беременности высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.

Статья поступила в редакцию 16 сентября 2009 г.