

Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией

В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын

Женская консультация и городской отдел патологии гемостаза МУЗ ГКБ № 11, Челябинск, Россия
ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Росздрава, кафедра внутренних болезней и эндокринологии, Челябинск, Россия

Чулков В.С. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Росздрава (ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава); Вереина Н.К. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Росздрава (ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава); Синицын С.П. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и эндокринологии ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава.

Контактная информация: ул. Дзержинского, д. 17а, Челябинск, Россия, 454019. Тел.: 8 (351) 253–69–22. Факс: 8 (351) 253–65–71. E-mail: vschulkov@rambler.ru (Чулков Василий Сергеевич).

Резюме

Целью исследования явились изучение уровней гомоцистеина у беременных с хронической артериальной гипертензией в различные триместры и оценка прогностического значения гипергомоцистеинемии в развитии преэклампсии, хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода. **Материалы и методы.** Исследование является когортным с проспективным наблюдением. Беременные разделены на 2 группы: группу 1 составили женщины с хронической артериальной гипертензией ($n = 80$), группу 2 — женщины без артериальной гипертензии ($n = 40$). **Результаты.** У беременных с хронической артериальной гипертензией уровень гомоцистеина был выше по сравнению с таковыми без артериальной гипертензии во все триместры беременности. У женщин, беременность которых осложнялась преэклампсией, плацентарной недостаточностью и синдромом задержки развития плода, уровень гомоцистеина оказался более высоким. Уровень гомоцистеина выше 5,8 мкмоль/л в III триместре беременности может быть использован как прогностический маркер в отношении риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, беременность, гипергомоцистеинемия, преэклампсия.

Predictive value of hyperhomocysteinemia in pregnant women with chronic hypertension

V.S. Chulkov, N.K. Vereina, S.P. Sinitin

Antenatal Clinic and Municipal Department of Hemostasis Pathology of the Municipal Clinic № 11, Chelyabinsk, Russia
Chelyabinsk State Medical Academy, Department of Internal Diseases and Endocrinology, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: 17a Dzerzhinsky st., Chelyabinsk, Russia, 454019. Phone: 8 (351) 253–69–22. Fax: 8 (351) 253–65–71. E-mail: vschulkov@rambler.ru (Vasiliy S. Chulkov, MD, PhD, an Assistant at the Department of Internal Diseases and Endocrinology of Chelyabinsk State Medical Academy).

Abstract

Objective. To investigate homocysteine levels in pregnant women with chronic hypertension in different terms of pregnancy, and to evaluate the prognostic significance of hyperhomocysteinemia in the development of preeclampsia, placental insufficiency syndrome and fetal growth retardation. **Design and methods.** It is a cohort prospective study. Pregnant women were divided into 2 groups: group 1 was formed by women with chronic hypertension ($n = 80$), group 2 consisted of 40 women without hypertension. **Results.** Pregnant women with chronic hypertension had higher homocysteine levels throughout the pregnancy compared to those without hypertension. Homocysteine level was higher in pregnancy complicated by preeclampsia, placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome. **Conclusion.** Homocysteine levels above 5,8 mmol/l in the III trimester of pregnancy may be used as a prognostic risk factor for preeclampsia development.

Key words: chronic hypertension, pregnancy, hyperhomocysteinemia, preeclampsia.

Статья поступила в редакцию: 16.05.11. и принята к печати: 27.06.11.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором развития таких осложнений беременности, как преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода (СЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и других [1–3]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о важной роли дисфункции эндотелия в патогенезе вышеуказанных осложнений беременности [4–7]. Среди методов оценки эндотелиальной дисфункции существуют лабораторные исследования, определяющие содержание в крови факторов, повреждающих эндотелий. Одним из таких факторов, активно изучаемых в настоящее время, является повышение в плазме крови уровня промежуточного метаболита метионина — гомоцистеина (ГЦ). Известно, что гипергомоцистеинемия способствует развитию оксидативного стресса и протромботического состояния гемостаза [8]. Данные нарушения на фоне усугубления эндотелиальной дисфункции могут привести к нарушениям кровотока в системе мать-плацента-плод [6–8]. Вопросы прогностического значения гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) остаются мало изученными.

Цель исследования — изучить уровни ГЦ у беременных с ХАГ в различные триместры и оценить прогностическое значение гипергомоцистеинемии в развитии ПЭ, хронической плацентарной недостаточности (ХПлН) и СЗРП.

Материалы и методы

Источниковая популяция: беременные, наблюдавшиеся в женской консультации городской клинической больницы № 11 Челябинска в 2010–2011 гг. Метод выборки — сплошной по мере обращения.

Критерии включения: беременность, подтвержденная тестом на β -хорионический гонадотропин человека и ультразвуковым исследованием; срок беременности на момент включения до 20 недель; согласие женщины на участие в исследовании. **Критерии исключения:** возраст до 18 и старше 45 лет, многоплодная беременность, гестационная АГ (впервые возникшая после 20 недель беременности без протеинурии и исчезнувшая через 12 недель после родов), наличие эндокринной патологии (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, ожирение с индексом массы тела ≥ 40 кг/м² и другие), тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и печени, острые инфекции, антифосфолипидный синдром, геморрагические диатезы, наркомания, алкоголизм, ВИЧ-инфекция.

За указанный период, согласно критериям включения/исключения, обследовано 120 женщин. Все беременные разделены на 2 группы: 1-ю группу (n = 80) составили женщины с ХАГ, 2-ю группу (n = 40) — женщины без АГ. Наблюдение было начато на сроке беременности 9 ± 3 недели в группе 1 и 10 ± 2 недели — в группе 2. Диагноз АГ устанавливался при уровнях систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или

диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., измеренных как минимум двукратно с интервалом не менее четырех часов [3]. Пациенткам дополнительно проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (аппарат МнСДП-2, ВрLab, Россия). Из 80 женщин с АГ у 41 (51,2 %) повышение АД наблюдалось до беременности, у 39 женщин (48,8 %) — АГ дебютировала во время беременности (в срок до 20 недель). Таким образом, во всех случаях имела место ХАГ (в соответствии с классификацией ВНОК, 2010) [3].

Всем пациенткам проводилось стандартное общеклиническое и акушерское обследование. Уровень ГЦ определяли методом иммуноферментного анализа (спектрофотометр «Biorad», реактивы Axis-Shield, Норвегия) в сроки 9–12, 22–24 и 32–34 недели.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Использовали критерии Стьюдента с поправкой Бонферрони и χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса в зависимости от типа данных и характера распределения. С учетом гауссовского распределения количественные значения представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее и среднеквадратичное отклонение). С целью оценки клинической значимости уровней ГЦ в различные триместры беременности проводился ROC-анализ с помощью программы MedCalc (9.1.0.1) for Windows. При проведении нелинейного регрессионного анализа данных использовался метод логистической регрессии с расчетом вероятности возникновения события [отношения шансов (ОШ)] для каждого из соответствующих факторов и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ); бета стандартизованных коэффициентов (β), позволяющих сравнить вклады каждого предиктора в предсказание события; точного значения уровня значимости p для модели в целом и для каждого из анализируемых факторов. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст беременных в группе 1 составил $29,1 \pm 5,6$ года, в группе 2 — $26,5 \pm 5,1$ года ($p = 0,008$). У беременных в группе 1 чаще, чем в группе 2, встречалось ожирение (индекс Кетле ≥ 30 кг/м²): 35 % (n = 28) против 2,5 % (n = 1), $p < 0,001$. Индекс массы тела в группе 1 составил $27,6 \pm 6,0$ кг/м², в группе 2 — $22,1 \pm 3,4$ кг/м² ($p < 0,001$). По прочим факторам (паритет, структура соматической патологии, акушерско-гинекологический анамнез) значимых различий не получено.

СМАД проводилось в среднем на сроках 12 ± 5 недель. Среднесуточные САД и ДАД оказались выше в группе 1 в сравнении с группой 2 (для САД: 134 ± 12 и 102 ± 25 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$; для ДАД: 79 ± 11 и 65 ± 7 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$).

Течение изучаемой беременности у женщин с АГ чаще осложнялось угрозой прерывания беременности (61,3 %, n = 49 против 45 %, n = 18; $p = 0,09$), развитием ХПлН (53,7 %, n = 43 против 17,5 %, n = 7; $p < 0,001$) и СЗРП (13,8 %, n = 11 при отсутствии в группе 2; $p = 0,034$) по сравнению с женщинами без АГ.

Среднесуточное САД в группе 1 было выше у беременных с осложненным течением беременности по сравнению с таковыми без осложненного течения (137 ± 12 и 128 ± 11 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$), аналогичные различия получены по уровню среднесуточного ДАД (80 ± 12 и 76 ± 8 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$). Значимых различий в группе 2 по уровню САД и ДАД за 24 часа по результатам СМАД по наличию/отсутствию осложнений беременности не получено. Таким образом, уровень АД является одним из факторов осложненного течения беременности при АГ.

С целью выявления независимого вклада факторов, связанных с осложненным течением беременности, применен метод логистической регрессии. В качестве зависимой переменной принималось наличие хотя бы одного из перечисленных осложнений ($Y = 1/0$) (ХПЛН, и/или СЗРП, и/или ПЭ). В качестве независимых переменных в модели пошагово были тестированы клинические характеристики. Наиболее значимым фактором, ассоцииро-

ванным с осложненным течением беременности, явилась АГ (ОШ 6,1; 95 % ДИ 2,2–16,5; $p < 0,001$) (табл. 1).

Уровни ГЦ во всех триместрах беременности у женщин с АГ и без АГ представлены в таблице 2. В нашем исследовании у женщин с АГ уровень ГЦ во все триместры беременности оказался достоверно выше по сравнению с таковым у женщин без АГ.

Нами отдельно проанализирован уровень ГЦ во всех триместрах при осложненном течении беременности у женщин с АГ и без АГ (табл. 3). Уровень ГЦ оказался выше при осложненном течении беременности как в группе 1, так и в группе 2, причем у женщин с АГ он был исходно выше, по сравнению с таковыми без АГ, и оказался наиболее высоким при плацентарной недостаточности и СЗРП уже со II триместра, а при ПЭ — с III триместра беременности (табл. 4).

С целью оценки прогностического значения гипергомоцистеинемии в различные триместры беременности в отношении развития осложнений беременности при АГ,

Таблица 1

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Факторы	В	р	ОШ	95 % ДИ
Возраст беременной	0,04	0,12	1,06	0,98–1,15
Артериальная гипертензия (1/0)	0,51	< 0,001	6,1	2,2–16,5
Ожирение (1/0)	0,54	0,47	1,48	0,51–4,3
Курение до беременности (1/0)	0,69	0,13	2,9	0,7–11,5

Примечание: модель — логистическая регрессия. Y = совокупный исход (1/0) (хроническая плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, преэклампсия); $p < 0,001$.

Таблица 2

УРОВНИ ГОМОЦИСТЕИНА У ЖЕНЩИН В РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ ($M \pm \sigma$)

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	Группа 1 (n = 80)	Группа 2 (n = 40)	р
I триместр (9–12 недель)	$6,82 \pm 1,77$	$5,47 \pm 1,33$	$p_{1-2} = 0,002$
II триместр (22–24 недели)	$6,80 \pm 2,39$	$5,50 \pm 1,30$	$p_{1-2} = 0,014$
III триместр (32–34 недели)	$6,80 \pm 3,15$	$5,09 \pm 0,95$	$p_{1-2} = 0,015$

Таблица 3

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ
(ПРЕЭКЛАМПСИЯ, ХРОНИЧЕСКАЯ ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА)
У ЖЕНЩИН В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ ($M \pm \sigma$)

Триместр беременности	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л			
	Группа 1 (n = 80)		Группа 2 (n = 40)	
	Осложнения (n = 69)	Без осложнений (n = 11)	Осложнения (n = 7)	Без осложнений (n = 33)
I триместр (9–12 недель)	$6,86 \pm 1,88$ ***	$6,75 \pm 1,49$ **	$6,06 \pm 0,49$	$5,47 \pm 1,33$
II триместр (22–24 недели)	$7,21 \pm 2,78$ ****	$6,20 \pm 1,51$ **	$6,33 \pm 0,79$ ****	$5,50 \pm 1,30$
III триместр (32–34 недели)	$7,01 \pm 3,69$ *	$6,47 \pm 2,06$ **	$5,78 \pm 0,82$	$5,09 \pm 0,95$

Примечание: * — $p < 0,012$ (с учетом поправки Бонферрони) — при сравнении в группах 1 и 2 с осложненным течением беременности; ** — $p < 0,012$ — при сравнении в группах 1 и 2 с неосложненным течением беременности; *** — $p < 0,012$ — при сравнении в группе 1 с неосложненным и осложненным течением беременности; **** — $p < 0,012$ — при сравнении в группе 2 с неосложненным и осложненным течением беременности.

Таблица 4

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ
У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (М ± σ)

Триместр беременности	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л			
	Группа 1 (n = 80)			
	ПЭ (n = 15)	ХПлН (n = 43)	СЗРП (n = 11)	Без осложнений (n = 11)
I триместр (9–12 недель)	6,03 ± 0,99	6,90 ± 2,01	7,38 ± 1,33	6,75 ± 1,49
II триместр (22–24 недели)	6,14 ± 1,28	7,31 ± 2,96 *	8,08 ± 4,60 *	6,20 ± 1,51
III триместр (32–34 недели)	7,28 ± 1,23 *	7,00 ± 3,97 *	10,45 ± 7,44 *	6,47 ± 2,06

Примечание: ПЭ — преэклампсия; ХПлН — хроническая плацентарная недостаточность; СЗРП — синдром задержки развития плода;
* — $p < 0,05$ — при сравнении с женщинами без артериальной гипертензии и неосложненным течением беременности.

Таблица 5

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ROC-АНАЛИЗА

Характеристика	Точка Cut-off	Чувстви- тельность (%) 95 % ДИ	Специфич- ность (%) 95 % ДИ	+LR	-LR	AUC 95 % ДИ	p
ПЭ	ГЦ > 5,8 мкмоль/л III триместр	100 (59–100)	53,3 (41,4–64,9)	2,14	0	0,72 (0,61–0,81)	< 0,001
СЗРП	ГЦ > 6,5 мкмоль/л III триместр	66,7 (22,3–95,7)	67,1 (55,4–77,5)	2,03	0,5	0,66 (0,55–0,76)	0,23
ХПлН	ГЦ > 8,2 мкмоль/л III триместр	25 (12,7–41,2)	95,7 (85,5–99,5)	5,88	0,78	0,61 (0,5–0,71)	0,07

Примечание: ПЭ — преэклампсия; ХПлН — хроническая плацентарная недостаточность; СЗРП — синдром задержки развития плода;
+LR — положительное отношение правдоподобия; -LR — отрицательное отношение правдоподобия; AUC — площадь под ROC-кривой.

нами проведен ROC-анализ (табл. 5). Результаты показали, что критическими значениями уровня ГЦ в III триместре беременности, ассоциированными с осложненным течением, явились: для ПЭ — выше 5,8 мкмоль/л, для СЗРП — выше 6,5 мкмоль/л, а для ХПлН — выше 8,2 мкмоль/л.

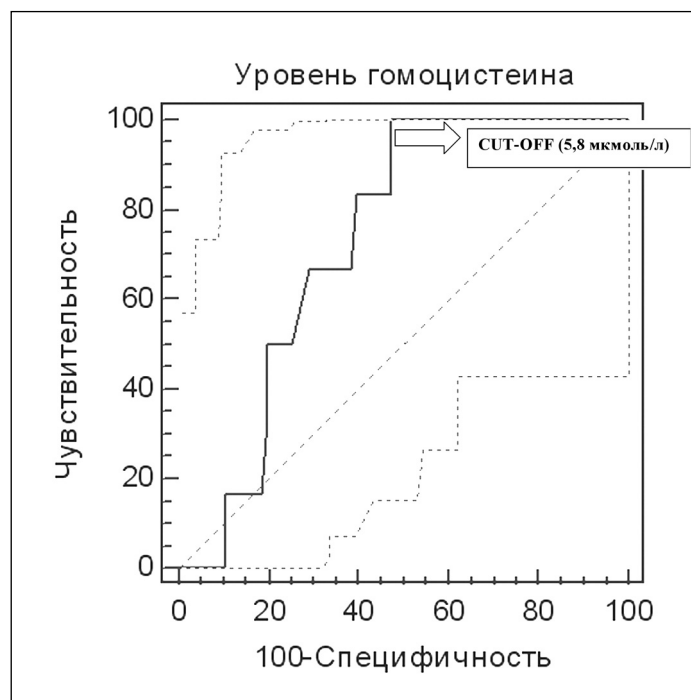
Обсуждение

Согласно современным представлениям, гипергомоцистеинемия является маркером дисфункции эндотелия [4, 5]. Известно, что уровень ГЦ во время физиологической беременности на 50–60 % ниже, чем у небеременных женщин того же возраста. По данным V.M. Shmeleva et al. (2007), полученным при обследовании 155 здоровых беременных, концентрация ГЦ в среднем составляет 5,6 мкмоль в I триместре, 4,3 мкмоль/л — во II триместре, и 3,3 мкмоль — в III триместре [7]. В нашем исследовании у беременных с АГ уровень ГЦ оказался достоверно выше по сравнению с таковым у женщин без АГ во все триместры беременности. Повышение уровня ГЦ

одновременно является и фактором, ассоциированным с осложненным течением беременности [8]. В нашем исследовании у беременных с ПЭ статистически значимое повышение уровня ГЦ отмечалось только в III триместре беременности, что соответствует времени проявления основных клинических симптомов данного осложнения. У беременных с плацентарной недостаточностью и СЗРП повышение ГЦ наблюдалось уже со II триместра и нарастало с увеличением срока беременности, что может отражать нарушение эндотелиальной функции сосудов плаценты как в период плацентации, так и в последующем.

С практической точки зрения важное значение имеет определение критических значений маркеров при осложненном течении беременности. Проведенный ROC-анализ позволил определить уровень ГЦ в III триместре беременности (точка cut-off) выше 5,8 мкмоль/л, ассоциированный с развитием ПЭ (чувствительность — 100 %, специфичность — 53,3 %, $p < 0,001$) (рис.). Гипергомоцистеинемия выше 8,2 мкмоль/л ассоциирована

Рисунок. ROC-кривая прогностического значения уровня гомоцистеина в III триместре беременности в отношении развития преэклампсии



с ХПЛН, причем указанный уровень имеет высокую специфичность (95,7 %) и отношение правдоподобия позитивного результата (5,88, $p = 0,07$).

Таким образом, у беременных с ХАГ уровень ГЦ был выше, чем у женщин без АГ уже с I триместра. У женщин с осложненным течением уровень ГЦ был выше в обеих группах с максимальным повышением при наличии ХАГ. При беременности, осложненной развитием СЗРП, уровень ГЦ был максимально высоким с I триместра и прогрессивно нарастал к III триместру. Гипергомоцистеинемия имела значимую связь с ПЭ (критический уровень 5,8 мкмоль/л в III триместре беременности), а также с ХПЛН (критический уровень 8,2 мкмоль/л в III триместре беременности).

Литература

1. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. — 148 с.
2. Чулков В.С., Сеницын С.П., Верейна Н.К. Клиническое течение беременности, состояние гемостаза и функция эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией и факторами риска тромботических осложнений // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2010. — Т. 10, № 3. — С. 9–12.
3. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. — М., 2010. — 40 с.
4. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений // Рук-во для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 1064 с.
6. Мурашко Л.Е., Бадоева З.Т., Бадоева Ф.С. и др. Влияние гипергомоцистеинемии на тяжесть гипертензии у беременных и перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 3. — С. 24–27.

7. Shmeleva V.M., Kapustin S.I., Alabieva E.A. et al. Prevalence of thrombophilia in women with pregnancy loss and gestational outcome in women with diagnosed thrombophilia following antithrombotic therapy // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5, № 2. — P. W592.

8. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова Е.В. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Трида-Х, 2005. — 216 с.