

УДК 618.3: 616.153.478.6-07-08:616-053.31

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ НАЧАЛОМ ФОЛАТНОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Гурьева, Я.М. Костькина

ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздравсоцразвития России, Барнаул
E-mail: Kostkinayana@yandex.ru

COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY IN WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH VARIOUS INITIAL FOLATE THERAPY

V.A. Gurieva, Ya.M. Kostkina

Altai State Medical University, Barnaul

Проведена сравнительная оценка течения беременности, перинатальной патологии и катамнеза детей первого года жизни, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, которые получали корректирующую терапию с прегравидарного этапа (за 2 мес. до планируемой беременности) и с момента постановки на диспансерный учет ($9,9 \pm 0,54$ нед. беременности). Установлена более высокая частота осложнений беременности у женщин с фолатной терапией, проводимой после 9 недель: угроза прерывания беременности на раннем сроке, плацентарная недостаточность, гестоз, синдром задержки развития плода, более низкая оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, высокая частота гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефалического синдрома, нарушения предречьевого развития.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, течение беременности, состояние новорожденных, нейросонография, психоневрологические синдромы.

The study provides a comparative evaluation of pregnancy course, perinatal pathology, and catamnesis of infants born to mothers with hyperhomocysteinemia who received corrective therapy beginning from the pregravid phase (two months before the planned pregnancy) or the first regular medical check-up for pregnancy (9.9 ± 0.54 weeks of pregnancy). Pregnancy complications such as the threatened abortion, placental insufficiency, preeclampsia, the syndrome of fetus developmental delay, lower assessment of newborn according to the Apgar score, high incidence of hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, hypertensive hydrocephalic syndrome, and impaired speech development were found more often in women who started the folate therapy at nine weeks of pregnancy.

Key words: hyperhomocysteinemia, course of pregnancy, newborns' condition, neurosonography, neuropsychiatric syndromes.

Введение

Высокая частота патологии новорожденных ассоциируется с состоянием здоровья беременной и характером течения беременности. Рост соматической патологии и частоты осложнений беременности способствует росту неврологических нарушений у детей первого года жизни, достигая, по данным Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения, 20% [1]. Среди факторов, предрасполагающих к неблагоприятным исходам беременности, рассматривают гипергомоцистеинемию, способствующую патологическим изменениям сосудистой стенки и коагуляционным нарушениям системы гемостаза [8]. Но состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, изучено недостаточно. Так же мало данных о влиянии времени начала проводимой гомоцистеинкорректирующей терапии на течение беременности, перинатальные исходы и состояние детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией.

Цель работы: изучение особенностей течения, исходов беременности и катамнеза детей от женщин с гипергомоцистеинемией, которым корректирующая терапия проводилась с прегравидарного этапа или со времени постановки на диспансерный учет.

Материал и методы

Течение беременности, исходы и состояние новорожденных изучено у 165 женщин в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст – $25,3 \pm 0,5$ лет). Женщин в сравниваемых группах рандомизировали по возрасту, социальному статусу, паритету гинекологической и экстрагенитальной патологии на две клинические группы. Основную группу составили 99 женщин с гипергомоцистеинемией, из которых выделены две подгруппы. В I подгруппу вошли 66 женщин с уровнем гипергомоцистеинемии $15,60 \pm 0,47$ мкмоль/л, коррекция которой началась с этапа прегравидарной подготовки. Ко II подгруппе отнесены 33 беременные ($14,10 \pm 0,55$ мкмоль/л), которым гомоцистеинкорректирующую терапию проводили с момента постановки на диспансерный учет ($9,90 \pm 0,54$ нед. беременности). В группу сравнения вошли 66 беременных в возрасте от 19 до 34 лет (средний возраст – $25,5 \pm 0,6$ лет) с уровнем гомоцистеина в пределах референтных значений ($5,23 \pm 0,18$ мкмоль/л).

Всем женщинам проводилось клиническое обследование, включавшее трехкратный ультразвуковой скрининг состояния плода в сроки 11–14, 20–24, 32–34 нед. беременности на аппарате “Hawk 2101” – Medical Utrasaund Scanners (Дания) с многочастотными трансаб-

доминальными и трансвагинальными датчиками, а также на аппарате “Алока-650”. Состояние маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока и плодового кровотока оценивали доплеровским исследованием при помощи ультразвуковых аппаратов “Combison 420”, “Phillips HD11” в сроки 22–24, 32–34 нед. Кардиотокографическое исследование осуществляли после 34-недельного срока беременности с помощью автоматизированного фетального монитора-анализатора. Через два месяца после начала гомоцистеинкорректирующей терапии однократно исследовали систему гемостаза. Контрольными показателями состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза служили количество тромбоцитов и их агрегационная активность, для плазменного – активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время, уровень фибриногена и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). С помощью определения антитромбина III изучалась система антикоагулянтов, фибринолитическую активность крови оценивали путем определения времени лизиса эритроцитарных створок по методу Ковальского [1].

Состояние новорожденных в группах оценивали по шкале Апгар на 1 и 5-й мин жизни [3]. Зрелость плода определяли клинически – по совокупности морфологических и функциональных признаков. Учитывались также антропометрические показатели (вес, рост плодов). На 3-е и 6-е сут новорожденным аппаратом “Siemens” с использованием линейного датчика проводили нейросонографическое исследование по стандартной методике – через большой родничок в коронарной и сагиттальной плоскостях. Для оценки состояния детей в течение первого года жизни анализировали истории развития ребенка (учетная форма 112/у).

В качестве гомоцистеинкорректирующей терапии использовали препарат Ангиовит, содержащий 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина и 6 мкг цианокобаламина, который назначался по одной таблетке в день независимо от приема пищи.

Исследование проводилось с информированного согласия всех наблюдаемых беременных, после их предварительного ознакомления со стандартным протоколом и дизайном исследования. Дизайн исследования был одобрен на заседании локального Этического комитета при ГБОУ ВПО “АГМУ” Минздравсоцразвития России (протокол № 11 от 25.12.2009).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7.0. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса и Фишера. Для сравнения нескольких независимых выборок использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для попарного

сравнения групп применяли критерий Ньюмана–Кеулса. Данные представлены в виде средних значений (М)±ошибки среднего (m). Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У пациенток II подгруппы – с гомоцистеинкорригирующей терапией, начатой позже 9 нед. беременности, – статистически значимо чаще имели место гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза (табл. 1).

Так, в плазменном звене в данной подгруппе наблюдалось укорочение АЧТВ в сравнении с таковым беременных из I подгруппы, получавших корригирующую тера-

пию с прегравидарного этапа ($p=0,002$), и в сравнении с женщинами из группы сравнения ($p=0,003$). У женщин из II подгруппы, начавших принимать препарат после 9 нед. беременности, установлено снижение значений протромбинового времени в сравнении с данными женщин, которые получали Ангиовит за 2 мес. до планируемой беременности ($p=0,022$), и беременных из группы сравнения ($p=0,004$).

По современным представлениям активация коагуляционного гемостаза и повреждающее действие повышенного содержания гомоцистеина на эндотелий эндометриальных сосудов с формирующейся микроангиопатией способствует тому, что беременность у женщин чаще имеет осложненное течение, если гомоцистеинкорригирующая терапия начата позже 9 нед. [5]. По данным

R.P. Steegers-Theunissen (2004), у женщин с гипергомоцистеинемией беременность в 3 раза чаще сопровождается осложнениями [8]. Как считает M.J. Kupferminc (2003), это обусловлено нарушением полноценной инвазии трофобласта и патологией плацентации [6].

Сравнительный анализ течения беременности у обследованных нами женщин – в зависимости от срока назначения гомоцистеинкорригирующей терапии – показал следующее. У пациенток, которые получали фолаты со времени диспансерного наблюдения (II подгруппа), статистически значимо чаще ($p < 0,01$) наблюдалась угроза прерывания беременности в ранние сроки, в сравнении с женщинами, которые получали Ангиовит с прегравидарного этапа (II подгруппа), и беременными из группы сравнения.

У 18,2% пациенток, которым фолатная терапия проводилась в более поздние сроки, госпитализированным в стационар с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, при эхоскопическом исследовании диагностировали ретрохориальную гематому. Кроме того, практически у половины беременных женщин (48,5%), лечение которых начато позже 9-недельного срока, выявлены эхоскопические маркеры плацентарной недостаточности (несоответствие толщины плаценты сроку гестации, изменение количества околоплодных вод). Последние диагностировались статистически значимо чаще ($p < 0,01$) в данной подгруппе в сравнении с беременными, которые получали Ангиовит с прегравидарного этапа (16,7%) и группой контроля (13,6%). Вероятно, выявленные особенности могли быть обусловлены сосудистыми нарушениями, сформировавшимися еще в процессе плацентации (табл. 2).

Плацентарная недостаточность и сосудистый эндотелиоз, формирующиеся на

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у женщин сравниваемых групп

Показатели гемостаза	I подгруппа (n=66)	II подгруппа (n=33)	Группа контроля (n=66)	p_1	p_2	p_3
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	228,1±5,2	221,1±6,3	225,2±7,2	0,75	0,76	0,67
Агрегация тромбоцитов, (%)	67,1±1,05	67±1,1	64,3±0,7	0,9	0,3	0,16
АПТВ (сек)	33,1±0,3	30,03±0,8	33,4±0,6	0,002	0,8	0,003
Протромбиновое время (с)	12,2±0,2	11,4±0,2	12,4±0,2	0,022	0,38	0,004
Уровень фибриногена (г/л)	3,34±0,1	3,4±0,1	3,4±0,1	0,29	0,6	0,3
РФМК в плазме, мг/100 мл	3,5±0,1	3,7±0,1	3,5±0,1	0,6	0,9	0,8
Фибринолиз, мин	8,9±0,3	9,6±0,3	9,7±0,2	0,35	0,2	0,42
Антитромбин III, %	97±1,3	94,1±1,4	93,0±0,8	0,81	0,32	0,23

Примечание: p – уровень статистической значимости различий; p_1 – между I и II подгруппой, p_2 – между I подгруппой и группой сравнения, p_3 – между II подгруппой и группой сравнения.

Таблица 2

Осложнения беременности и исходы у женщин сравниваемых групп

Осложнения беременности	I подгруппа (n=66)		II подгруппа (n=33)		Группа сравнения (n=66)	
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	10	15,2%*	13	39,4%**	8	12,1%
Замершая беременность	0	0	1	3%	0	0
Плацентарная недостаточность	11	16,7%*	16	48,5%**	0	13,6%
Гестоз	7	10,6%*	12	36,4%**	9	12,1%
Задержка внутриутробного развития плода	0	0	1	3	0	0

Примечание: * – наличие различий между I и II подгруппами; ** – наличие различий между II подгруппой и группой сравнения, $p < 0,01$.

Таблица 3

Распределение новорожденных с оценкой по шкале Апгар <7 баллов и низкому весу в сравниваемых группах

Состояние новорожденных	I подгруппа (n=66)		II подгруппа (n=33)		Группа сравнения (n=66)	
Количество новорожденных с оценкой по шкале Апгар <7 баллов на первой минуте	3	4,5%*	8	24,2%**	4	6,1%
Масса тела менее 2500 г	2	3%*	6	18,1%	5	7,6%

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между I и II подгруппой; ** – $p < 0,01$, различия между II подгруппой и группой сравнения.

фоне поздней коррекции гипергомоцистеинемии, считаются предрасполагающими факторами к развитию гестоза [2]. При оценке клинических проявлений гестоза по шкале Г.М. Савельевой (2008) нами установлено, что у женщин, которые получали фолаты с начала диспансерного наблюдения, его признаки выявлены у 36,4% обследованных. Это оказалось статистически значимо чаще ($p < 0,001$), чем в группе беременных, которым терапия проводилась с прегравидарного этапа, и в сравнении с группой женщин с референтными значениями гомоцистеина. У женщин сравниваемых клинических подгрупп диагностировали гестоз преимущественно легкой степени. У 9,1% беременных женщин с гипергомоцистеинемией, коррекция которой была начата со времени диспансерного наблюдения, установлена тяжелая степень гестоза.

Только в группе с более поздним началом гомоцистеинкорректирующей терапии в 6,1% случаев беременность закончилась самопроизвольным прерыванием, и в 3% имела место замершая беременность.

Обследование новорожденных, рожденных от матерей с различными подходами к гомоцистеинкорректирующей терапии, проводилось по стандартной методике и включало оценку по шкале Апгар и антропометрические исследования. Высокая частота осложненного течения беременности на фоне фолатной терапии, проводимой со времени диспансерного наблюдения, возможно, была причиной рождения детей с более низкими оценками по шкале Апгар и весо-ростовыми показателями. У этих новорожденных статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в сравниваемых подгруппах, оценка по шкале Апгар на первой минуте была менее 7 баллов, и отмечалась тенденция к большей доле встречаемости гипотрофии (табл. 3).

Наши результаты соответствовали данным Z. Yates (2005), который показал, что эмбриональный период, протекающий в условиях гипергомоцистеинемии, приводит к рождению детей с низкой массой тела [9]. Кроме того, практически у трети новорожденных (27,3%), матерям которых гомоцистеинкорректирующая терапия назначалась позже 9-недельного срока беременности, наблюдались клинические проявления гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. И эти нарушения отмечались статистически значимо чаще, чем у детей, рожденных от женщин, получавших препараты фолиевой кислоты с прегравидарного этапа (6,1%, $p = 0,01$) и у детей из группы сравнения (9,1%; $p = 0,04$). У новорожденных с клиническими проявлениями поражения центральной нервной системы, по данным нейросонографии, имели место кисты, расширения и деформации сосудистых сплетений, а в 3% случаев установлено внутрижелудочковое кровоизлияние (табл. 4).

Таблица 4

Результаты сосудистого исследования новорожденных в сравниваемых группах методом нейросонографии

Данные нейросонографии	I подгруппа (n=66)		II подгруппа (n=33)		Группа сравнения (n=66)	
Кисты сосудистых сплетений	2	3,0%	4	12,1%	2	3,0%
Расширения и деформации сосудистых сплетений	1	1,5%*	5	15,1%	4	6,1%
Внутрижелудочковые кровоизлияния	0	0	1	3%	0	0

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между I и II подгруппой.

Таблица 5

Частота неврологической патологии у детей первого года жизни в сравниваемых группах

Исследуемые группы	I подгруппа (n=66)		II подгруппа (n=33)		Группа сравнения (n=66)	
Неврологическая патология	14	21,2%	22**	67,7%**	18	27,3%
Цереб्रोастенический синдром	3	4,5%	6	18,2%	6	9,1%
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	1	1,5%*	5	15,2%**	2	3%
Нарушение речевого развития	6	9,1%*	11	33%**	8	12,1%
Нервно-рефлекторная возбудимость	7	10,6%*	10	30%**	8	12,1%

Примечание: * – наличие различий между I и II подгруппой; ** – наличие различий между II подгруппой и группой сравнения; $p < 0,05$.

На второй этап выхаживания был переведен почти каждый второй новорожденный (42,4%), мать которого получала фолаты со времени диспансерного наблюдения. Это оказалось в 3,5 раза чаще по сравнению с детьми женщин, которым фолаты назначались с прегравидарного этапа (12,1%; $p = 0,0003$) и в 4,6 раза – в сравнении с детьми здоровых женщин (9,1%; $p = 0,016$).

Изучение годового катамнеза детей показало аналогичные закономерности. У 67,7% детей, матери которых получали фолатную терапию со времени диспансерного учета, в течение первого года жизни выявлялась неврологическая патология. Частота выявленных отклонений имела статистическую значимость ($p < 0,01$) в сравнении с детьми, рожденными от женщин, получавших Ангиовит с прегравидарного этапа (21,2%), и здоровых мам из группы контроля (27,3%). Также значимо чаще ($p < 0,05$) у детей, рожденных мамами из II подгруппы (с более поздним началом фолатной терапии), диагностировали гипертензионно-гидроцефальный синдром, клиническими проявлениями которого были вялость, поверхностный сон, нарушение нервно-рефлекторной возбудимости (табл. 5). Другими проявлениями функциональной недостаточности нервной системы, которые статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались у детей, рожденных матерями из II подгруппы, стали церебастенический синдром и снижение предречевое развитие – дети плохо произносили звуки и слоги, не стремились к их повторению.

Кроме того, у детей, рожденных от матерей с повышенным уровнем гомоцистеина и получавших фолаты

только с 9-й нед. беременности, наблюдалась незрелость тазобедренного сустава. Доля таких детей во II подгруппе составила 21,2%, что оказалось статистически значимо чаще, чем у детей, матери которых получали лечение с прегравидарного этапа (3%), и женщин из группы контроля (6,1%). Известно, что формирование тазобедренного сустава происходит на 5–6-й неделе эмбрионального развития [7]. Как показано в исследовании Z.A. Azizi (2010), образование такого дефекта возможно на фоне гипергомоцистеинемии, нарушающей процесс дифференцировки хрящевой ткани. Поэтому при позднем назначении корригирующей терапии гипергомоцистеинемии она оказывается неэффективной [4].

Заключение

Таким образом, гоомоцистеинкорригирующая терапия, проводимая с прегравидарного этапа, способствует снижению частоты осложненного течения беременности и перинатальной патологии, ассоциированной с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. Проведение фолатной терапии позже 9 недель беременности статистически значимо чаще сопровождается развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома, нарушением предречевого развития и нервно-рефлекторной возбудимости, а также формированием незрелого тазобедренного сустава.

Литература

1. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.
2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: Медпрессинформ, 2009. – 253 с.
3. Синюкова В.Н., Котельникова Н.Ю., Бинатова Н.Ю. Клинико-лабораторная оценка влияния гипергомоцистеинемии на сосудистый эндотелий у больных с артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 3, вып. 2. – С. 120–121.
4. Шабалов Н.П. Педиатрия. – М.: Медпрессинформ, 2004. – 640 с.
5. Azizi Z.A, Zamani A., Omrani L.R. et al. Effects of hyperhomocysteinemia during the gestational period on ossification in rat embryo // Bone. – 2010. – Vol. 46. – P. 1344–1348.
6. Fernandez M., Fernandez G., Diez-Ewald M. et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Effects of prenatal administration of folic acid // Invest. Clin. – 2005. – Vol. 46. – P. 187–195.
7. Kupfermanc M.J. Thrombophilia and pregnancy // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2003. – Vol. 14. – P. 111.
8. Roovers E.A. Boere-Boonekamp M.M., Mostert A.K. The natural history of developmental dysplasia of the hip: sonographic findings in infants of 1–3 months of age // Pediatr. Orthop. B. – 2005. – Vol. 14. – P. 325–330.
9. Steegers-Theunissen R.P., Ван Iersel C.A., Peer P.G. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation // Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 1, No. 2. – P. 333–336.
10. Yates Z., Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism // Life Sci. – 2005. – Vol. 77. – P. 2735–2742.

Поступила 06.03.2012

Сведения об авторах:

Гурьева Валентина Андреевна, докт. мед. наук, профессор, зав.кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздравсоцразвития России. Адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: vgurjeva@yandex.ru.

Костыкина Яна Михайловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздравсоцразвития России. Адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.