

ГОМОЦИСТЕИН И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЦИРКУЛИРУЮЩИМИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены данные о содержании общего гомоцистеина в сыворотке крови пациенток с циркулирующими антифосфолипидными антителами до и во время беременности в сравнении с группой здоровых женщин.

Ключевые слова: гомоцистеин, беременность, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела.

L.F. Mojeiko, E.V. Tereshko

HOMOCYSTEINE AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH CIRCULATING ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

The article presents data on the content of total serum homocysteine in patients with circulating antiphospholipid antibodies prior to and during pregnancy compared with a group of healthy women.

Key words: homocysteine, pregnancy, hyperhomocysteinemia, antiphospholipid antibodies.

В настоящее время проблема диагностики и лечения привычного невынашивания беременности остается актуальной в Республике Беларусь [3]. При этом ведущее место в струк-

туре причин указанной патологии занимают наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза, одним из которых является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [1,4,10]. К сожалению, это не всегда учитывается акушерами – гинекологами при ведении беременных групп высокого риска.

Гомоцистеин (ГЦ) образуется из метионина путем трансметиленовых реакций. Ключевыми ферментами в метаболическом пути превращения ГЦ являются цистатионин – β – синтетаза (ЦБС) и метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) в присутствии кофакторов – витаминов В₆ и В₁₂ и субстрата – фолиевой кислоты. В результате мутации генов этих энзимов снижается их активность и нарушается метаболический путь превращения ГЦ в метионин, что приводит к истощению запасов метионина и повышению содержания ГЦ [10].

В норме концентрация ГЦ в сыворотке крови находится в достаточно широких пределах (от 5 до 15 мкмоль/л) [1,6]. В определенной степени это зависит от возраста, пола, социальной группы, этнической принадлежности, образа жизни и пита-

Таблица 1 – Уровень гомоцистеина в группах (Ме [P25 – P75])

Уровень гомоцистеина	Группы женщин			p
	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 23)	контрольная (n = 18)	
до беременности, ммоль/л	9,2 [7,6–13,0]	11,0 [7,8–11,5]	7,3 [5,8–9,5]	p _{1,2} = 0,63 p _{1,3} = 0,04 p _{2,3} = 0,04
I триместр, ммоль/л	5,2 [4,3–7,6]**	9,6 [7,2–11,1]*	5,2 [4,2–6,7]**	p _{1,2} = 0,01 p _{1,3} = 0,5 p _{2,3} = 0,0006
II триместр, ммоль/л	4,3 [3,7–5,6]°	6,9 [5,0–8,0]	4,5 [3,7–5,1]°	p _{1,2} = 0,003 p _{1,3} = 0,8 p _{2,3} = 0,0015

Примечание-р_{1,2} между группой с прегравидарной подготовкой и группой без прегравидарной подготовки; р_{1,3} между группой с прегравидарной подготовкой и контрольной; р_{2,3} между группой без прегравидарной подготовки и контрольной (тест Манна-Уитни); достоверность различий по отношению к уровню до беременности *-р<0,05, **-р<0,01; °р<0,01, достоверность различий по отношению к уровню в I триместре (тест Вилкоксона).

ния, что следует учитывать при разработке норм для каждого региона. Содержание ГЦ в сыворотке крови от 15 до 30 мкмоль/л рассматривают как умеренную (легкую), от 30 до 100 мкмоль/л – среднюю, более 100 мкмоль/л – высокую степень ГГЦ [1]. Присутствие в крови ГЦ более 10 мкмоль/л в современной литературе считают независимым фактором риска тромбоскулярной болезни [9]. Следует отметить, что с возрастом концентрация ГЦ так же возрастает, а во время физиологической беременности его уровень снижается на 50 – 60% от исходного [1]. Однако вопрос о нормативных значениях уровня ГЦ в разные trimestры беременности до настоящего времени остается не решенным.

Гипергомоцистеинемия может быть наследственной и приобретенной. В настоящее время идентифицировано более 90 полиморфных вариантов генов, контролирующих метаболизм ГЦ. Самыми частыми мутациями гена CBS являются I278T и G307S [2,6]. Частота их клинических проявлений в различных странах варьирует, а так же нет научных данных, подтверждающих роль этих дефектов в развитии акушерских осложнений [2,10]. В возникновении ГГЦ в сочетании с дефицитом фолатов практическое значение имеют две мутации гена МТГФР – С677Т и А1298С. Функциональное влияние остальных полиморфных вариантов пока неизвестно. Однако результаты современных работ по выявлению ассоциации полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТГФР с нарушением течения физиологической беременности весьма противоречивы [2,4,6,10].

Причиной приобретенной ГГЦ могут быть особенности питания, метаболические нарушения, лекарственная терапия (применение теофиллина, метотреката и др.) [6,10].

В европейских странах и США ГГЦ обнаруживается у 2 – 10% жителей. В России повышенный уровень ГЦ выявляется у 10 – 50% здорового населения [4]. Согласно данным отечественных авторов распространенность ГГЦ среди населения Беларуси больше, чем в европейских странах и США и ближе к таковой в России. Вероятно это связано не только с генетическими факторами, но и с дефицитом фолатов и витаминов группы В у населения Республики Беларусь [7,8].

Доказано, что даже в небольшой концентрации ГЦ обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию, способен ингибировать циклооксигеназную активность в этих клетках, в результате чего уменьшается продукция простаглицина и увеличивается синтез тромбосана А₂, а следовательно, повышается агрегационная активность тромбоцитов. ГГЦ сопровождается повышенной продукцией тканевого фактора, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена [1,6,10].

Эндотелиальные клетки и продуцируемый ими оксид азота (NO) выполняют важную регуляторную роль в обмене ГЦ. В нормальных условиях вырабатываемый в клетках избыток ГЦ связывается в циркуляторном русле с эндотелиальным NO с образованием S – нитрозо – гомоцистеина, лишнего токсического эффекта и обладающего способностью вазодилатора и антитромбоцитарного агента. При ГГЦ

происходит блокировка эндотелиальной NO – синтазы, уменьшается выработка NO и нарушается процесс образования S – нитрозо – гомоцистеина. ГЦ также способен индуцировать активность 3 – гидроксиз – 3 – метилглутарил – КОА – редуктазы, что приводит к повышенному синтезу в клетках холестерина и его отложению в местах повреждения эндотелия [6].

Сочетание ГГЦ с антифосфолипидным синдромом и другими врожденными и приобретенными дефектами системы гемостаза усугубляет коагулопатию и благоприятствует реализации тромботических осложнений во время беременности [1,5].

Целью нашего исследования явилась оценка клинического значения уровня ГЦ сыворотки крови у беременных с циркулирующими антифосфолипидными антителами (цАФА).

Материал и методы

Обследованы 36 женщин с разными уровнями и типами цАФА: 1 – я группа включала 13 пациенток (средний возраст 28,8±4,0 лет), прошедших прегравидарную подготовку; 2 – я – 23 женщин (средний возраст 29,3±4,0 лет), которые к беременности не готовились. В качестве контроля обследованы 18 здоровых пациенток (средний возраст 28,7±3,5 лет). Определение уровня общего ГЦ сыворотки крови проводили до беременности и начала витаминотерапии, в конце I и II триместров методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «DRG International Inc.» согласно инструкции [11].

Исследования агрегационных свойств тромбоцитов проводились на агрегометре AP 2110 ЗАО «СОЛАР» (Республика Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали 1,5 мМ/л аденозиндифосфат (АДФ), ИБОХ НАНБ. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи программных пакетов Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Для статистического анализа полученных результатов применяли непараметрические методы с использованием критерия хи-квадрат (χ^2), критерия Фишера, U – критерия Манна – Уитни, W – критерия Вилкоксона. Для выявления корреляционной связи между признаками рассчитывали критерий Спирмена. В зависимости от вида распределения данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и межквартильного размаха [P25 – P75], доверительного интервала (ДИ). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% (p=0,05).

Результаты и обсуждение

У женщин с цАФА уровень ГЦ сыворотки крови до беременности 11,0 [7,6 – 13,0] мкмоль/л был достоверно выше (p<0,05), чем в группе контроля 7,3 [5,8 – 9,5] мкмоль/л. При этом у пациенток 1 – й и 2 – й групп этот показатель не имел статистически значимых различий (таблица 1).

Умеренная ГГЦ выявлена у 2 обследованных с цАФА (по одному случаю в каждой группе). У здоровых женщин уровень ГЦ сыворотки крови не превышал допустимых значений. Гоомоцистеинемия равная или более 10 мкмоль/л имела место у 5 (38,46%) пациенток 1 – й группы, 5 (71,43%) пациенток 2 – й группы и 3 (16,67%) контрольной группы.

Необходимо отметить, что определение уровня ГЦ до беременности выполнено у всех женщин 1 – й и контрольной групп. Большая часть пациенток 2 – й группы (69,57%) включены в исследование во время данной беременности при их первичном обращении, в связи с этим определить уровень ГЦ до беременности и назначить коррегирующую терапию удалось

Таблица 2 – Содержание гоомоцистеина при неосложненном и осложненном течении беременности (Me [P5-P95])

Уровень гоомоцистеина	Группы женщин		p
	Беременность без осложнений (n = 24)	Беременность с осложнениями (n = 30)	
до беременности, ммоль/л	7,1 [3,9–13,0]	11,5 [7,4–20,4]	p < 0,001
I триместр, ммоль/л	5,1 [3,3–10,0]	7,7 [4,1–18,0]	p < 0,001
II триместр, ммоль/л	4,4 [3,1–7,0]	6,4 [3,2–13,0]	p = 0,004

Примечание-тест Манна-Уитни.

лишь 7 (30,43%) женщин 2 – й группы.

С учетом полученных результатов обследованным пациенткам назначались витамины группы В в суточных дозах: В₆ по 10 мг, В₁₂ по 2 мкг; а также, фолиевая кислота в дозе 5 мг при гипергомоцистеинемии, 1 мг при уровне ГЦ равном или более 10 μмоль/л, 400 мкг при гомоцистеинемии менее 10 μмоль/л. Прием указанных препаратов рекомендовался за 1 – 3 месяца до зачатия и в течение всего процесса гестации. Прегравидарная подготовка включала так же санацию очагов хронической инфекции, коррекцию гормональных (устранение дефицита прогестерона, гипотироксинемии, гиперандрогении) и гемостазиологических нарушений (устранение гиперкоагуляции, гиперактивации и гиперагрегации тромбоцитов).

При оценке динамики изменения уровня ГЦ сыворотки крови во время беременности выявлено его достоверное снижение в I триместре у всех пациенток. В группе женщин с прегравидарной подготовкой в анамнезе уровень ГЦ 5,2 [4,3 – 7,6] μмоль/л в этот период не отличался от такового в контрольной группе 5,2 [4,2 – 6,7] μмоль/л. У женщин, не готовившихся к беременности, этот показатель составил 9,6 [7,2 – 11,1] μмоль/л и был достоверно выше, чем у женщин в 1 – й группе. У беременных 1 – й и контрольной групп уровень гомоцистеина продолжал снижаться к концу II триместра и составлял 4,3 [3,7 – 5,6] и 4,5 [3,7 – 5,1] μмоль/л соответственно, в то время как у пациенток 2 – й группы статистически значимых различий величины указанного показателя в I (9,6 [7,2 – 11,1] μмоль/л) и II (6,9 [5,0 – 8,0] μмоль/л) триместрах беременности не отмечено (p = 0,15).

Нами проведен анализ течения беременности у обследованных женщин. Выявлено, что у пациенток с такими осложнениями, как угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гестоз уровень ГЦ сыворотки крови был достоверно выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности (таблица 2).

Уровни ГЦ сыворотки крови, превышающие значение 95 перцентиля у женщин с неосложненным течением беременности нами расценивались как патологические. Установлено, что у пациенток с уровнем гомоцистеина 10,0 и более μмоль/л в I триместре и 7,0 и более μмоль/л во II триместре гестационные осложнения (угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестоз) развивались достоверно чаще – в 32% случаев против 5% (p=0,03) и в 34,62% против 5,56% (p=0,03) соответственно.

При исследовании агрегационных свойств тромбоцитов установлена прямая корреляционная связь между уровнем гомоцистеина сыворотки крови и степенью ($R_s = 0,58$, p =

0,02) и скоростью ($R_s = 0,63$, p = 0,01) АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов во II триместре беременности у женщин, не проходивших прегравидарную подготовку.

Выводы

1. У женщин с цАФА угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность и гестоз встречаются чаще при содержании ГЦ в сыворотке крови 10,0 и более μмоль/л в I триместре и 7,0 и более μмоль/л во II триместре беременности.

2. Повышение уровня ГЦ приводит к гиперактивации и гиперагрегации тромбоцитов.

3. Применение витаминов В₆ 10 мг/с, В₁₂ 2 мкг/с, фолиевой кислоты 0,4 – 5мг/с до и во время беременности способствует снижению уровня ГЦ сыворотки крови.

Литература

1. *Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности* / А.Д. Макацария [и др.]; под общ. ред. А.Д. Макацария. Москва: «Триада – Х», 2005. С. 216.
2. *Гомоцистеин: полиморфизмы гена МТНФ – и осложнения беременности* / Е.А. Трифонова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 8 – 15.
3. *Гусина, А.А. Гипергомоцистеинемия: диагностика и подходы к фармакологической коррекции* / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина // Медицинская панорама. 2007. № 1. С. 25 – 28.
4. *Калашникова, Е.А. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции* / Е.А. Калашникова // Медицинская генетика. 2005. Т. 4. № 8. С. 386 – 390.
5. *Макацария, А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии* / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. Москва: «Триада – Х», 2008. 152 с.
6. *Момот, А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики* / А.П. Момот. Санкт-Петербург: Формат, 2006. 209 с.
7. *Морозкина, Т.С. Витамины – незаменимые элементы питания* / Т.С. Морозкина, В.Н. Суколинский // Здравоохранение. 2006. № 7. С. 36 – 34.
8. *Определение концентрации гомоцистеина у женщин с нормально протекающей беременностью* / В.В. Семернина [и др.] // Справочник заведующего КДЛ. 2009. № 10. С. 24 – 28.
9. *Родионов, Р.Н. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний* / Р.Н. Родионов, С.Р. Ленц // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 1. С.110 – 115.
10. *Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы* / В.М. Сидельникова. Москва: «МЕДпресс-информ», 2010. – 219 с.
11. *Homocysteine ELISA. User's manual*. DRG International, Inc. USA, 2007. 25 p.