

Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К.

**РЕПРОДУКТИВДИК ЖЕТИШСИЗДИКТИН ӨРЧҮШҮНДӨГҮ
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯНЫН РОЛУ (адабиятка сереп)**

Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К.

**РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ (обзор литературы)**

A.E. Samigullina, A.K. Kushubekova

**THE ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF
REPRODUCTIVE FAILURE (literature review)**

УДК: 618.3-06:618.333-008.9

Макалада репродуктивдик жетишсиздиктин жана түйүлдүк менен жаңы төрөлгөн балада кошумча оорулардын өрчүшүндөгү гипергомоцистеинемиянын ролу жөнүндөгү адабиятта дагы маалыматтардын жалпыланган анализи берилген.

Негизги сөздөр: *гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, микротромбдун келип чыгуусу, гестоз, плацентардык жетишсиздик, тубаса кемтиктер.*

В статье представлен обобщающий анализ литературных данных о роли гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности и осложнений со стороны плода и новорожденного.

Ключевые слова: *гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, микротромбообразование, гестоз, плацентарная недостаточность, врожденные пороки.*

Article provided a comprehensive analysis of published data on the role of hyperhomocysteineim in the development of reproductive failure and complications in the fetus and newborn.

Key words: *homocysteine, hyperhomocysteineim, microthrombogenesis, preeclampsia, placental insufficiency, congenital malformations.*

Результаты многочисленных исследований позволили установить, что наличие гомоцистеинемии (ГЦ) повышает риск развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может в ряде случаев являться прогностическим маркером летального исхода [1].

ГЦ способствует чрезмерной пролиферации гладкомышечных клеток и обнажению коллагена средней оболочки сосудистой стенки. Гладкомышечные клетки в результате мигрируют, что приводит к утолщению интимы. Итогом этих процессов являются сужение просвета сосудов, микроангиопатия, микротромбообразование, атеросклероз [2]. Умеренное повышение уровня ГЦ в плазме крови приводит к раннему развитию окклюзивных заболеваний сосудов, нервно-психических заболеваний, а также осложнений беременности, возникновению дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий у плода и новорожденного [3].

Избыток гомоцистеина является цитотоксическим и тромбогенным фактором в кровеносном русле, играющим важную роль на ранних стадиях

развития эндотелиальной дисфункции [4].

По данным ряда исследований, гипергомоцистеинемия (ГЦ) способна инициировать тромбоз, развивающийся вследствие влияния ГЦ и его метаболитов на некоторые показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [5].

Впоследствии во многих исследованиях была доказана роль ГЦ в патогенезе раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитии тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и др. [6]. Имеются данные о связи ГЦ с развитием синдрома Дауна. ГЦ может вызывать многие факторы, к ним относятся генетические аномалии (мутации в генах таких важных ферментов, как цистатион-В-синтетаза, метилентетрагидрофолатредуктаза – МТНFR) [7].

Повышение уровня ГЦ в плазме крови напрямую коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, понижением активности АТ-III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбосана А2. В дальнейшем подобные изменения вызывают микротромбообразование и нарушения микроциркуляции, что, в свою очередь, играет существенную роль в патологии спиральных артерий и развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения [8].

Согласно данным А.Д. Макацария (2001) мутация МТНFR и сопровождающая ее ГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода – ГЦ определяется в 22% случаев. Мутация МТНFR и ГЦ, безусловно, играют важную роль в структуре репродуктивных потерь и акушерских осложнений. Автором предложен скрининг в группах риска, что позволит установить причину и патогенетически правильно проводить профилактику осложнений для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [9].

На ранних сроках беременности ГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с невынашиванием беременности, на более поздних сроках (II,

III триместры) – с развитием хронической плацентарной недостаточности, ПОНРП, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности. ГГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего гестоза [10].

Длительно протекающая ГГЦ посредством дисбаланса в антиоксидантной системе организма приводит к снижению количества эндотелиальных прогениторных клеток, что снижает регенеративные возможности и пластичность сосудистой стенки. Гипергомоцистеин в избыточных концентрациях приводит к угнетению натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия, приводит к электролитным нарушениям, что вызывает вазоконстрикцию и становится существенным элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза как артериальной гипертензии, так и преэклампсии. Особенно важным представляется способность ГЦ беспрепятственно проникать через плаценту и оказывать токсическое влияние на плод. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения может быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и гестоза в результате дефектов имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [11].

Доказано, что ГГЦ на самых ранних стадиях беременности (3-4-й неделе внутриутробного развития) является одной из причин анэнцефалии и незаращения костномозгового канала (*spina bifida*). Также ГГЦ является причиной развития врожденных пороков сердца и дефектов нижних конечностей. На более поздних стадиях беременности ГГЦ является причиной развития хронической плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода, что приводит к снижению генетически детерминированной массы плода и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развитию целого ряда осложнений периода новорожденности [12].

Что касается патогенеза внутриутробной гибели плода, то здесь на передний план выходит тромбоз плацентарных сосудов, на почве которого развиваются фибриноидный некроз, острый атероз и интралюминарный тромбоз спиральных артерий плаценты, снижающий кровоток в плаценте [13].

Впервые для описания внутриутробной гибели плода без его элиминации из полости матки в сроке беременности более 6-7 мес. применили термин *missed labour*, а в 1872 г. был предложен другой термин – *missed abortion*, используемый акушерами-гинекологами до настоящего времени для обозначения аналогичной ситуации, при которой гестационный срок был менее 6-7 нед. Внутриутробная задержка погибшего плода или эмбриона является основной причиной возникновения синдрома мертвого плода. Это патологическое состояние, характери-

зующееся угнетением сократительной деятельности матки и гемостазиологическими нарушениями в организме матери [14].

Как правило, в I триместре в 75% случаев сначала происходит гибель эмбриона и только потом могут наблюдаться явления угрозы прерывания беременности или выкидыш. Для невынашивания беременности характерно отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов с участием клеточно-тканевых элементов плодного пузыря в связи с их далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими изменениями. Данная ситуация усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает погибший плод. Характерным клиническим признаком замершей беременности является стертая картина субъективных проявлений нарушения беременности на фоне стабилизации размеров матки и их несоответствия сроку беременности [15].

По данным российских авторов [4] в ходе эксперимента доказано, что беременность у пациенток обследованных подгрупп протекала с различными осложнениями. При этом были выявлены нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся гиперагрегацией тромбоцитов, гиперкоагуляцией в плазменном звене гемостаза, а также появлением маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови. Одной из причин нарушений была генетическая и приобретенная патология гемостаза, в том числе мутация *MTHFR* и гипергомоцистеинемия, которая была выявлена в контрольной группе, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й подгруппах соответственно в 6,7%, 63%, 50%, 43,3%, 56,7% случаев. Это позволило им рассматривать ГГЦ как один из важнейших факторов развития таких осложнений беременности как, гестоз, преждевременные роды, СЗРП, ПОНРП [16].

По данным системных обзоров ГГЦ в более поздние сроки беременности может являться причиной хронической плацентарной недостаточности и как результат – продолжительной гипоксии плода, внутриутробной гипотрофии, и рождения детей с низкой массой тела [17].

Авторами доказано [12], что повышенный уровень ГЦ в плазме крови беременных приводит к развитию гестоза и его уровень коррелирует с тяжестью гестоза. Длительное присутствие в крови ГЦ высокой концентрации может явиться одной из причин ангиопатии второй половины беременности, которая лежит в основе развития гестоза (нефропатия, преэклампсия и эклампсия). ГГЦ является одной из причин таких тяжелых врожденных патологий плода, как врожденные пороки сердца, анэнцефалия, незаращение спинномозгового канала (*spina bifida*) и др. Гипергомоцистеинемия может приводить к развитию вторичных аутоиммунных реакций и осложнениям беременности. Следовательно, скрининговое определение ГЦ в крови у беременных может дать возможность прогнозировать развитие осложнений беременности и избежать тяжелых последствий [18].

Последствия развития ГГЦ во время беремен-

ности – привычная потеря плода, инфаркты и отслойка материнской части плаценты, гестозы, пороки внутриутробного развития плода (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, незаращение спинно-мозгового канала – spina bifida), хроническая плацентарная недостаточность, исходом которой являются внутриматочная задержка развития плода, хроническая гипоксия и возможная гибель плода [19].

Получение объективной информации о состоянии плода при наличии тех или иных осложнений беременности позволяет при эффективной терапии пролонгировать беременность до более или менее приемлемых сроков гестации (32-34 нед) [20].

Долго не был решен вопрос, необходимо ли проводить лечебные мероприятия при средних и тяжелых формах гестоза или ускорять родоразрешение. По данным Р.И. Шалиной, при средней тяжести гестоза (8-11 баллов по классификации Гоека в модификации Г.М. Савельевой) эффект от терапии был достигнут в 85% случаев, в 15% пришлось прервать беременность; при тяжелой форме (12 баллов и более) терапия была эффективной в 22% случаев, у 66% беременных успех поддерживался в процессе лечения, у 12% пришлось прервать беременность. При комплексной терапии плацентарной недостаточности и ВЗРП воздержаться от прерывания беременности до 32 нед удалось у 70% пациенток, до 34-35 нед – у 54% [21].

Проблема тяжелых осложнений беременности, таких как острая и хроническая внутриутробная гипоксия, синдром задержки роста плода (СЗРП), остается актуальной до настоящего времени. Тяжесть состояния женщины, прогрессирование осложнений заставляют преждевременно прерывать беременность. Дети, рожденные раньше срока, нуждаются в интенсивной терапии и имеют разные осложнения [22].

В антенатальный период от врача поликлинического звена и стационара требуется тщательное мониторинговое наблюдение, как за состоянием беременной, так и за состоянием плода. С этой целью следует осуществлять кардиотокографию, ультразвуковое исследование, доплерометрию сосудов системы мать-плацента-плод, амниоскопию, амниоцентез, кордоцентез. Огромное значение при этом имеют квалифицированная трактовка полученных данных и сопоставление их с акушерской ситуацией. Без этого возможны как недооценка объективной информации, так и гипердиагностика [23].

Таким образом, системный обзор литературных данных последних лет позволяет подчеркнуть огромную актуальность исследований в данном направлении и в дальнейшем необходимость изучения роли ГГЦ в развитии многочисленных осложнений беременности и огромных экономических затрат со стороны родственников и государства для вынашивания беременности, лечения и реабилитации новорожденных. При этом скрининговое обследование беремен-

ных групп риска на ГЦ позволит своевременно в ранние сроки беременности прогнозировать возможные осложнения и в будущем избежать тяжелых последствий [24].

Литература:

1. Озолия Л.А. Прегравидная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией [Текст] / Л.А. Озолия, А.З. Кажешева // Гинекология. - М., 2013. - №2. - С. 67-60.
2. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза [Текст] / Н.Г. Кошелева // Проблемы репродукции. - М., 1997. - № 3. - С. 45-50.
3. Eskes T.K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine - new risk factor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001 95 206-12.
4. Тетрашвили Н.К. Терапия магнием в ранние сроки беременности у пациенток с привычным выкидышем [Текст] / Н.К. Тетрашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. - Москва, 2007. - №4. - С. 62-64.
5. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности [Текст] // Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова с соавт. // Акушерство и гинекология. - М., 2011. - №2. - С. 8-15.
6. Родионов Р.Н. Современные представления о гипергомоцистеинемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Р.Н. Родионов, С.Р. Лентц // Проблемы репродукции. - М., 2008. - №1. - С. 110-115.
7. Шаманова М.Б. Роль мутаций в генах MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием [Текст] / М.Б. Шаманова, И.К. Гоголевская, И.Г. Лебедева // Проблемы репродукции. - М., 2009. - №1. - С. 104-107.
8. Соломова Л.Д. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами [Текст]//Л.Д. Соломова // Автореферат д.м.н. - Самара, 2014. - С. 19-23.
9. Доброхотова Ю.Э. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Л.З. Файзулин с соавт. // Мать и дитя. - М., 2005. - №17. - С. 1110-1112.
10. Доброхотова Ю.Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Л.З. Файзулин с соавт. // Проблемы репродукции. - М., 2004. - №2. - С. 46-51.
11. Савельева Г.М. Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемии [Текст] / Г.М. Савельева, В.С. Ефимов, А.З. Кашежева // Акушерство и гинекология. - М., 2000 - №3. - С. 3-5.
12. Тапильская Н.И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции [Текст] / Н.И. Тапильская // Гинекология. - М., 2013. - №3. - С. 70-74.
13. Манухин И.Б. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода [Текст] / И.Б. Манухин, М.В. Балуда, И.В. Зинченко с соавт. // Проблемы репродукции. - М., 2008. - №1 - С. 90-94.
14. Маринушкин Е.Н. Нарушение сократительной деятельности матки при внутриутробной гибели плода [Текст] / Е.Н. Маринушкин // Автореф. дис... к.м.н. - Саратов, 1999. - С. 20.
15. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: проблема предгравидной подготовки и снижения репродуктивных потерь [Текст] / И.А. Агаркова // Акушерство, гинекология, репродуктология. - М., 2011.-№38. - С. 11.

16. Пестрикова Т.Ю. Невынашивание беременности: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, неразвивающаяся беременность. Ведение беременности и родов высокого риска [Текст] / Т.Ю. Пестрикова // Релакс. - М., 1994. - С. 36-71.
17. Мурашко Л.Е. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Л.Е. Мурашко, Ф.С. Бадоева // Акушерство и гинекология. - М., 1996. - №4. - С. 43-45.
18. Макацария Н.А. Клиническое значение контроля маркеров эндотелиопатии, воспаления и системы гемостаза в прогнозировании и профилактике осложненного течения многоплодной беременности [Текст] // Автореф. дисс... к.м.н. - М., 2012. - С. 20.
19. Аржанова О.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием [Текст] / О.Н. Аржанова, Е.А. Алябьева, Т.Н. Шляхтенко // Автореф. дисс... к.м.н. - Санкт-Петербург, 2008. - С. 20.
20. Герасимова О.П. Клинико-морфологическая оценка эффективности прегравидарной подготовки женщин, перенесших неразвивающуюся беременность [Текст] / Г.М. Герасимова // Автореф. дисс... к.м.н. - М., 2014. - С. 20.
21. Савельева Г.М. Достижения и нерешенные вопросы перинатальной медицины [Текст] / Г.М. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. - М., 2003. - С. 28-32.
22. Коноплянников А.Г. Современные методики диагностики и лечения гемолитической болезни плода [Текст] / А.Г. Коноплянников, В.Б. Евтеев, М.В. Лукашина // Акушерство и гинекология. - М., 1999. - №6. - С. 22-26.
23. Панина О.Б. Прогнозирование течения беременности и исходов родов при аномалиях развития плодного яйца. Развитие эмбриона (плода) и оболочек плодного яйца в 1 триместре [Текст] / О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава // Российский вестник ассоциации акушеров-гинекологов. - М., 1998. - №2. - С. 59-65.
24. Панина О.Б. Объемный кровоток плаценты в третьем триместре беременности и его значение на течение беременности, состояние плода и новорожденного [Текст] / О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава, В.А. Гнетецкая // Акушерство и гинекология. - М. 2003. - №2. - С. 2-4.
25. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности (обзор литературы). // Республиканский научно-теоретический журнал «Известия вузов», №7. - Бишкек, 2015г.

Рецензент: д.м.н., профессор Лехтман С.М.