

УДК 618.3-008.6:616.151.5:612.6.05

© О. К. Єфіменко, 2012.

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ

О. К. Єфіменко*Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор – професор О. З. Гнатейко), м. Львів.*

HOMOCYSTEINE PLASMA LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH SEVERE PREECLAMPSIA

О. К. Yefimenko

SUMMARY

A case-control study included 46 women with severe preeclampsia was done, in addition we include 30 controls without pregnancy complications. Plasma total homocysteine was determined in all subjects by enzyme linked immunosorbent assay. Patients with severe preeclampsia had significantly higher mean plasma levels ($9,58 \pm 1,31$ mmol/l) than normal pregnant women ($p < 0,05$). We suggest that may be one of the risk factors for preeclampsia.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Е. К. Ефименко

РЕЗЮМЕ

Проведено изучение особенностей течения беременности и родов у 46 беременных с тяжелым гестозом и 30 здоровых беременных в качестве контроля. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень гомоцистеина, среднее значение которого ($9,58 \pm 1,31$ ммоль/л) у пациенток основной группы было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе, что может служить маркером риска развития тяжелого гестоза.

Ключові слова: гомоцистеїн, преєклампися важкого ступеня.

Останнім часом доведено, що однією з основних причин ураження внутрішньої поверхні судин є гіпергомоцистеїнемія – накопичення в організмі гомоцистеїну, який є продуктом обміну незамінної амінокислоти метіоніну [1, 11, 13].

Гомоцистеїн володіє виразним токсичним ефектом на клітину, і тому спеціальні захисні механізми сприяють його швидкій евакуації з клітини у кров. Відповідно, у випадку надлишку гомоцистеїну в організмі він починає накопичуватись у крові – розвивається гіпергомоцистеїнемія. При цьому внутрішня поверхня судин стає основною мішенню пошкоджуючої дії гіпергомоцистеїнемії [3, 4].

У дорослих рівень гомоцистеїну у крові складає 10-11 ммоль/л.

Під час нормального перебігу вагітності рівень гомоцистеїну демонструє тенденцію до зниження на межі першого та другого триместрів, після чого залишається відносно стабільним. Вважають, що гіпогомоцистеїнемія під час вагітності є протекторним механізмом для збереження плацентарного кровообігу. Рівень гомоцистеїну демонструє зворотньопропорційний зв'язок по відношенню до маси плода і новонародженого. Вже на 3-5 день після пологів відносна гіпогомоцистеїнемія зникає і в організмі породіллі відновлюється зви-

чайний для дорослих осіб рівень гомоцистеїну у крові [12].

Ураження ендотелію судин гомоцистеїном та продуктами його метаболізму (перекисом водню, супероксидними і гідроксидними радикалами) веде до зменшення продукції ендотеліоцитами природних антикоагулянтів та посилення експресії прокоагулянтів (фактора Віллебранда, фібронектину тощо), що сприяють утворенню тромбіну, фібрину, тромбоцитарних агрегатів. Доведено, що адгезія тромбоцитів збільшується прямо пропорційно до зростання рівня фактора Віллебранда (ФВ), тобто глікопротеїни ФВ і фібронектин є складовими синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, процесу мікро- і макротромбування судин, який супроводжує преєкламписю [2, 5].

Вже з 15-ти тижнів вагітності підвищений рівень гомоцистеїну вказує на триразове збільшення ризику важкої преєкламписі. На основі мета-аналізу було знайдено, що м'яке та помірне підвищення гомоцистеїну значно асоційоване з ризиком важкої преєкламписі, тоді як дефіцит фолієвої кислоти немає такого зв'язку [14].

Велика кількість досліджень підтримують зв'язок між м'яким/помірним підвищенням рівня гомоцистеїну і розвитком преєкламписі. Гомоцистеїн

дещо підвищений при вагітностях, ускладнених преєклампсією, це підвищення зберігається після пологів. Підвищення гомоцистеїну присутнє також в II триместрі вагітності, перед тим, як відбувається підвищення артеріального тиску [6, 10]. М. Hasanzadeh зі співавторами [7] в своїх дослідженнях виявили рівень гомоцистеїну у здорових вагітних 8,8 ммоль/л, тоді як у вагітних з важкою преєклампсією він становив 13,8 ммоль/л. В дослідженнях G. Macedos і А. Papanicolaou середній рівень гомоцистеїну у жінок з важкою преєклампсією був достовірно вищим, ніж у здорових вагітних (11,11 проти 6,40 ммоль/л, при $p < 0,001$) [9].

У дослідженнях А. Khosrowbeygi середній рівень гомоцистеїну в здорових вагітних склав 6,38 ммоль/л, при преєклампсії середнього ступеня – 11,49 ммоль/л, а при важкій преєклампсії – 17,40 ммоль/л [8].

В дослідженнях турецьких вчених [15] відмічено підвищення рівня гомоцистеїну до 16,7 ммоль/л при важкій преєклампсії в порівнянні з 6,7 ммоль/л в контрольній групі, однак ступінь важкості преєклампсії не корелює із його рівнем.

Отже, метою роботи є: вивчити рівень гомоцистеїну у вагітних жінок з преєклампсією важкого ступеня.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вивчено особливості перебігу вагітності та родів, рівень гомоцистеїну у 76 вагітних жінок в терміні вагітності від 26 до 40 тижнів. Усі обстежувані жінки були розділені на дві групи: 46 вагітних жінок з преєклампсією важкого ступеня, які перебували на стаціонарному лікуванні в пологовому відділенні ЛОКЛ склали основну групу; 30 здорових вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група).

В ході роботи використовувались загальноклінічні, імуноферментні, апаратні, статистичні методи дослідження. Клінічне обстеження полягало у вивченні скарг, анамнестичного матеріалу та об'єктивне посистемне соматичне дослідження. Обов'язково досліджували загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, які визначали за допомогою традиційних лабораторних методів. Ступінь важкості преєклампсії оцінювався згідно наказу № 676 МОЗ України від 31.12.04 року.

Вміст гомоцистеїну у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу із використанням набору реактивів фірми AXIS-SHLD (Великобританія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA). Рівень активації пероксидази у присутності специфічного субстрату визначався на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. Отримана абсорбція розцінювалась як обернено пропорційна до концентрації загального гомоцистеїну у зразку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних жінок з важкою преєклампсією становив $26,3 \pm 6,8$ років, і не відрізнявся від середнього віку жінок з контрольної групи – $25,5 \pm 4,8$ років.

При вивченні репродукційного анамнезу було встановлено, що в основній групі 26 (56,5%) жінок були першовагітними, а у 13 (28,3%) повторновагітних жінок перебіг попередніх вагітностей був ускладненим. У контрольній групі кількість першо- та повторновагітних була однаковою – по 15 (50,0%) жінок.

Самовільні викидні, якими закінчувались попередні вагітності у 5 (10,9%) жінок основної групи та у однієї (3,3%) жінки контрольної групи, були найчастішим ускладненням репродукційного анамнезу. У 3 (6,5%) жінок з важкою преєклампсією були перинатальні втрати, у 2 (4,4%) – попередні вагітності завмерли, одна пацієнтка (2,2%) страждала непліддям. В обох групах було виявлено по 2 випадки артифіційного абортів з частотою 4,4% в основній групі та 6,6% – в контрольній групі.

Серед ускладнень даної вагітності, які виникли у 35 (76,1%) та 11 (36,6%) жінок з основної та контрольної груп відповідно, переважає анемія вагітних, яка була єдиним ускладненням у жінок контрольної групи, а у жінок з преєклампсією важкого ступеня була виявлена у 12 (26,0%) випадках, а в поєднанні з раннім гестозом ще у 11 (23,9%) випадках.

У жінок з важкою преєклампсією загроза переривання вагітності та ранній гестоз зустрічались з однаковою частотою 10,9%, а поєднання анемії вагітних та загрози переривання було виявлено ще у 2 (4,4%) випадках. Лише в 11 (23,9%) пацієнток з основної групи вищевказані ускладнення не спостерігались.

Середні значення систолічного ($164,5 \pm 3,8$ мм рт ст.) та діастолічного ($107,9 \pm 2,3$ мм рт ст.) артеріального тиску, а також наявність значної протеїнурії ($13,26 \pm 3,99$ г/л) підтверджують правильність діагностики преєклампсії важкого ступеня у вагітних жінок основної групи. Рівень гемоглобіну в основній групі становив $103,5 \pm 3,8$ г/л проти $110,6 \pm 3,4$ г/л.

Збереження рівня креатиніну ($0,099 \pm 0,028$ ммоль/л) та протеїнемії ($69,4 \pm 1,6$ г/л) в межах норми може свідчити про вчасну діагностику та обрання оптимального терміну для родорозрішення вагітних з преєклампсією важкого ступеня, коли зміни в нирках та печінці ще не досягнули критичного рівня.

У жінок основної групи середні значення протромбінового часу ($18,08 \pm 1,04$ сек.), протромбінового індексу ($90,81 \pm 2,99\%$), фібриногену ($4,52 \pm 0,29$ г/л), тромбоцитів ($212,3 \pm 6,7 \times 10^9$ г/л) та гематокриту ($0,40 \pm 0,01$) свідчать про наявність хронічного ДВЗ-синдрому.

У багатьох випадках важкість стану і швидке прогресування патологічного процесу змушують

лікарів передчасно переривати вагітність, ускладнену преєклампсією важкого ступеня, заради врятування життя жінки. Абсолютна більшість (93,5%) вагітних жінок з важкою преєклампсією були родорозрішені шляхом кесарського розтину, при цьому терміновими були лише 14 (30,4%) пологів, тоді як 69,6% – були передчасними, з них в 30,4% випадків термін вагітності становив від 26 до 32 тижнів, що супроводжується значними ускладненнями перебігу неонатального періоду. В 3 (6,5%) випадках роди відбувались через природні родові шляхи по причині антенатальної загибелі плода. В контрольній групі усі пологи відбулись при доношеній вагітності, лише в 1 (3,3%) випадку шляхом кесарського розтину в зв'язку з слабкістю родової діяльності.

Глибока недоношеність та розвиток респіраторного дистрес-синдрому плода, а також наявність синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) внаслідок порушення функціонування фетоплацентарного комплексу призводять до важкого стану немовлят при народженні. Так, з оцінкою по шкалі Апгар <7 балів народилось 30 (65,2%) новонароджених від матерів з важкою преєклампсією, СЗРП було виявлено у 12 (26,0%) випадках. Антенатальною загибеллю плода завершилися 3 (6,5%) вагітності у жінок з основної групи. Середня вага новонароджених від матерів з преєклампсією важкого ступеня становила $2014,5 \pm 228,7$ г проти $3380,6 \pm 138,8$ г від здорових матерів ($p < 0,001$).

При визначенні рівня гомоцистеїну, яке проводилось методом імуноферментного аналізу, було виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$) його показників в обстежених групах. Середнє значення рівня гомоцистеїну в групі вагітних жінок з важкою преєклампсією становило $9,58 \pm 1,31$ ммоль/л проти $7,75 \pm 0,74$ ммоль/л – в контрольній групі.

Майже у третини (28,2%) вагітних з основної групи спостерігалось підвищення рівня гомоцистеїну вище $11,00$ ммоль/л, а у 15 (32,6%) пацієнток рівень гомоцистеїну коливався від $8,00$ до $10,99$ ммоль/л.

В одній (2,2%) вагітній з важкою преєклампсією було виявлено значну гіпергомоцистеїнемію з рівнем гомоцистеїну $31,97$ ммоль/л. Дане ускладнення розвинулось у 37 тижнів вагітності у юної першородячої (16 років) і перебігало зі значною гіпертензією (артеріальний тиск – $180/100$ мм рт. ст.), протеїнурією до $19,8$ г/л, появою гіалінових та зернистих циліндрів в сечі.

У 18 (39,2%) вагітних жінок основної групи рівень гомоцистеїну залишався в межах норми, характерної для вагітності, і становив від $4,00$ до $7,99$ ммоль/л. При цьому в контрольній групі гіпогомоцистеїнемія спостерігалась у 20 (66,7%) жінок, у решти (33,3%) вагітних рівень гомоцистеїну не перевищував $10,99$ ммоль/л.

ВИСНОВКИ

1. Репродукційний анамнез був ускладненим у 28,3% повторновагітних жінок з преєклампсією важкого ступеня, в основному за рахунок самовільних викиднів. Серед ускладнень, які виникли протягом даної вагітності у 76,1% жінок з основної групи, переважала анемія вагітних.

2. Наростання явищ преєклампсії важкого ступеня зумовило необхідність в 69,6% випадків дострокового родорозрішення абсолютної більшості (93,5%) вагітних жінок з даним ускладненням шляхом кесарського розтину. Через це 65,2% новонароджених від матерів з важкою преєклампсією народились у важкому стані.

3. Виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня гомоцистеїну у вагітних з преєклампсією важкого ступеня, що може використовуватись як маркер ризику розвитку преєклампсії.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

2. Вихляева Е. М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3–6.

3. Дубоссарская З. М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 1 (10). – С. 26–29.

4. Запорожан В. М. Гіпергомоцистеїнемія і ускладнений перебіг вагітності / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 3 (101). – С. 52–54.

5. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза / Е. А. Трифонова, М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – № 1. – С. 3–8.

6. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR genepolymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. / P. R. Barbosa, S. P. Stabler, A. L. Machado [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2008, Aug. – Vol. 62 (8). – P. 1010–1021.

7. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia. / M. Hasanzadeh, H. Aytollahi, M. Farzadnia [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2008. – Vol. 29, Is. 6. – P. 875–876.

8. Homocystein and its Association with Lipid Peroxidation and Leptin in Preeclampsia / A. Khosrowbeygi, N. Lorzadeh, H. Ahmadvand [et al.] // Int. J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 56. – P. 1–9.

9. Homocystein, folic acide and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia / G. Macedos,

A. Papanicolaou, A. Hitoglou [et al.] // Arch. Gynecol Obstet. – 2007. – Vol. 275. – P. 121–124.

10. Jouko Jarvenpaa. Placental angiogenesis and angiogenesis related riskfactors in severe preeclampsia / Jarvenpaa Jouko // Acta Universitatis Ouluensis – 2008. – D. Medica 984. – P. 86.

11. Lyall F. Pre-eclampsia: etiology and clinical practice / F. Lyall, Michael A. Belfort – New York : Cambridge University Press, 2007. – 549 p.

12. Muller G. Oxidative stress and endothelial dysfunction / G. Muller, C. Gottssh, H. Morawietz // Haemostaseologie. – 2007, Feb. – Vol. 27, № 1. – P. 5–12.

13. Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes / G. Larciprete, S. Gioia, P. Angelucci [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2007, Aug. – Vol. 33 (4) – P. 423–430.

14. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, care-controlled study / G. Mello, E. Parretti, L. Marozio [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1270–1274.

15. Troponin I and homocysteine levels in mild and severe preeclampsia / A. Atis, Y. Aydin, E. Başol [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 37 (1). – P. 21–23.