

© В. А. Гурьева,
Я. М. Костькина

ГБОУ Алтайский государственный
медицинский университет, кафедра
акушерства и гинекологии ФПК и ППС

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

УДК: 618.3-06:618.33-007]-07-085

■ В статье показано, что фолатная терапия, проводимая со времени взятия женщины на диспансерный учет, не предотвращает формирования пороков нервной трубки. Определение значимости прогностических и предрасполагающих факторов риска гипергомоцистеинемии позволяет прогнозировать форму гипергомоцистеинемии и риски. Установлено, что при врожденной форме гипергомоцистеинемии имеется сочетание с такими формами тромбофилии как мутация G1691A в гене фактора V (Leiden), мутация в гене протромбина G20210A, мутация PAI 1 (5G > 4G). В связи с чем, при прогнозировании и установлении врожденной гипергомоцистеинемии необходимо дополнительно выявлять маркеры генетических тромбофилий и исследовать систему гемостаза. Проведение коррекции, учитывая раннее формирование пороков, необходимо начинать с прегравидарного этапа, с учетом установленного сочетания с изменениями в системе гемостаза.

■ **Ключевые слова:** врожденная, приобретенная форма гипергомоцистеинемии; врожденные пороки; прогностические факторы риска.

Ежегодно в России рождается более 50 тысяч детей с пороками развития. Врожденные аномалии стоят на первом месте в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности [1]. В 50% случаев — это летальные и тяжелые пороки, именно к таким относят дефекты нервной трубки (ДНТ), на долю которых приходится до 75% среди пороков, ассоциированных с гипергомоцистеинемией [7]. Одной из основных причин формирования дефекта замыкания нервной трубки является нарушение миграции эпителия под действием гомоцистеина, и его ингибирующим влиянием на актиновые миофиламенты [3].

Установлена связь нарушения метаболизма гомоцистеина с развитием скелетных дисплазий, пороков почек и сердечно-сосудистой системы, орофасциальных дефектов, отмечено повышение уровня гомоцистеина при синдроме Дауна [4].

Сегодня изучены патогенетические механизмы осложненного течения беременности и патологии плода, обусловленные гипергомоцистеинемией [10]. Фолатная терапия определена как мероприятие патогенетической профилактики. Предложены пути реализации фолатной программы, однако до сих пор, по статистике, каждый год в мире рождается 500 000 детей с пороками [5], обусловленными гипергомоцистеинемией. Кроме того, окончательно не решен вопрос о дозировке фолиевой кислоты, так как установлено, что доза до 400 мкг/сут. снижает на риск дефектов нервной трубки на 70%, а прием до 5000 мкг снижает риск аномалий только на 80% [6]. Увеличение дозы несколько снижает частоту врожденных пороков, но при этом повышается риск рака молочной железы, так как избыток синтетической фолиевой кислоты усиливает экспрессию и блокирует апоптоз злокачественных клеток [13]. До настоящего времени нет данных, объясняющих, почему фолатная терапия не у всех снижает риск развития врожденного порока, какие факторы повышают риск реализации ВПР. В связи с чем, особую актуальность представляют прогнозирование факторов риска и неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией.

Целью данного исследования явилось установление значимости предрасполагающих и прогностических факторов риска у женщин с приобретенной и наследственной формой гипергомоцистеинемии для обоснования времени начала и объема мероприятий профилактики ВПР.

Материал и методы.

С целью оценки значимости причин врожденных пороков нервной трубки на базе Краевого Перинатального центра Алтайского края проведен анализ пороков за пятилетний период (2005–2009). Выявлено 67 женщин с повышенным уровнем гомоцистеина и аномалиями плода в анамнезе, обусловленными гипергомоцистеинемией, которые составили основную группу. При этом в 60,7% случаев женщины при данной бере-

менности получали фолатную терапию со времени постановки на диспансерный учет ($11,9 \pm 0,05$ недель). В группу сравнения вошли 66 женщин с референсными значениями гомоцистеина, беременность которых закончилась рождением здоровых детей.

Проведен медико-социальный аудит — изучение анамнеза, выявление прогностических и predisposing факторов гипергомоцистеинемии путем анкетирования и интервьюирования. В группах сравнения исследованы генетические факторы тромбофилии (мутации С677Т в гене МТНFR, G1691А (Leiden) в гене фактора V, G20210А в гене протромбина, ингибитор активности плазминогена -РАI 1 (5G > 4G) методом аллель — специфической ПЦР и система гемостаза (тромбоцитарная, прокоагулянтная и противосвертывающая).

Расчет значимости прогностических и predisposing факторов заключался в оценке их с помощью вероятностного метода — отношения шансов (ОШ). Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и Фишера, с использованием рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, попарное сравнение групп было проведено с использованием критерия Ньюмана-Кеулса.

Результаты и обсуждение

В структуре врожденных пороков удельный вес аномалий, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, составил 24,4%, что в 3,5 раз ($p < 0,05$) превышает общепопуляционный показатель — 7% [2]. В 92,5% случаев установлен дефект формирования нервной трубки, практически в каждом втором случае (46,2%), он сочетался с пороками развития других систем органов: атрезия и сте-

ноз тонкого и толстого кишечника, агенезией почек, костными деформациями и пороками сердца. В 7,5% случаях были выявлены расщелины твердого и мягкого неба, губы. Фетотоксическое воздействие гомоцистеина на плод обусловлено нарушением миграции эпителия и производных эктодермы, нарушением метилирования ДНК в период формирования систем органов, нервной трубки и лицевого скелета [8]. Причем, у 60,7% женщин, получавших во время данной беременности гомоцистеинкорректирующую терапию с момента диспансерного учета ($11,9 \pm 0,05$ недель), не было выявлено достоверного различия по степени тяжести порока по сравнению с женщинами, которые в течение беременности фолаты не получали, что было обусловлено поздним сроком начала терапии, так как критическим периодом для формирования врожденного порока является срок от 3 до 6 недель беременности, главным образом, для дефектов нервной трубки этот период — 21–28 день гестации.

У большинства (79%) женщин наблюдался полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы МТНFR с.665 С > Т. В 32% случаев наследственная гипергомоцистеинемия сочеталась с другими генетическими тромбофилиями, что могло явиться дополнительным фактором для сосудистых осложнений при беременности. Среди генетических тромбофилий чаще встречался (41,2%) полиморфизм G20210А в гене протромбина, мутация G1691А фактора Leiden была установлена у 35,3% обследованных женщин, и у 23,5% установлен полиморфизм гена ингибитора активности плазминогена — РАI 1 5G > 4G. Приобретенная гипергомоцистеинемия встречалась в 3 раза реже — в 21% случаев (рис. 1).

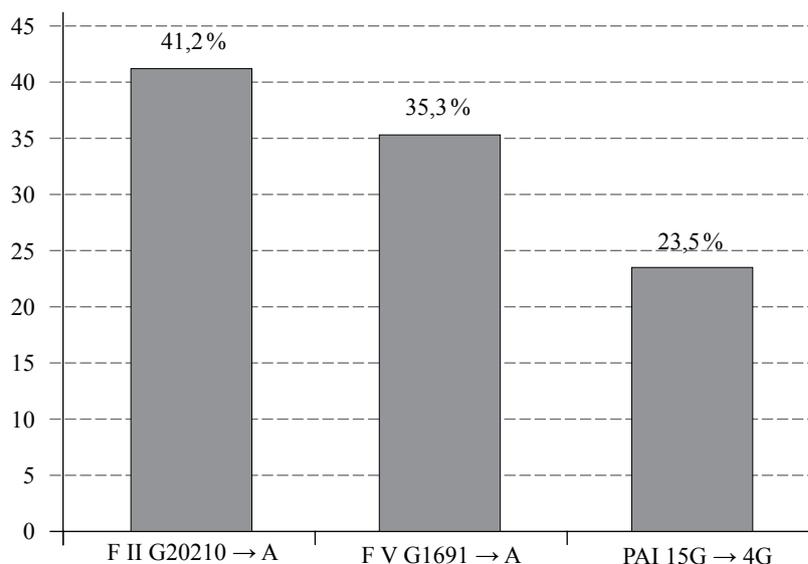


Рис. 1. Распределение маркеров генетических тромбофилий у женщин с гипергомоцистеинемией и аномалиями развития плода в анамнезе

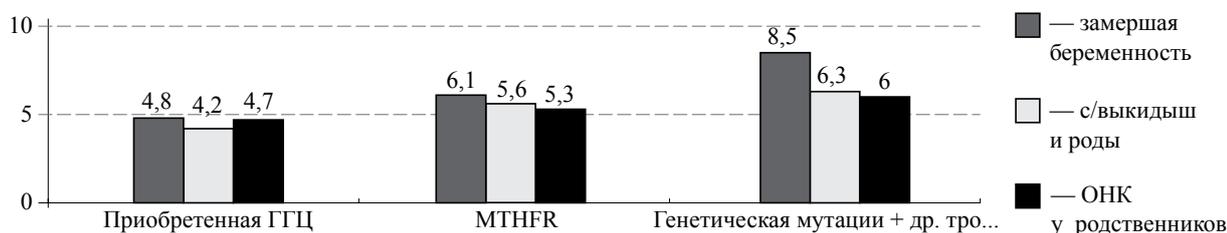


Рис. 2. Распределение значений отношения шансов прогностических факторов при различных формах гипергомоцистеинемии

Для установления значимости факторов риска перинатальной патологии с учетом формы гипергомоцистеинемии были выделены три подгруппы. В первую подгруппу вошли 14 женщин с приобретенной формой гипергомоцистеинемии, вторую подгруппу составили 36 пациенток с генетически обусловленной формой гипергомоцистеинемии, представляющей полиморфизм ферментов MTHFR. Третью групп представили 17 женщин с наиболее тяжелой, сочетанной патологией — генетически обусловленной формой гипергомоцистеинемии и такими формами тромбофилий как: мутация G1691A в гене фактора V (Leiden), мутация в гене протромбина G20210A, мутация PAI 1 (5G > 4G) (рис. 2).

У женщин с генетически обусловленной формой гипергомоцистеинемии в сочетании с другими видами тромбофилий расчет прогностических критериев установил максимальную значимость такого критерия как «синдром потери плода», отношение шансов (ОШ) составило 8,5, доверительный интервал (ДИ) установлен в пределах: 95%; 1,1–21,3. Меньшую прогностическую значимость имел факт наличия самопроизвольного выкидыша в анамнезе (ОШ = 6,1; 95%, ДИ (1,2–14,7)). Статистически значимо чаще у носительниц мутации PAI-1 встречались два и более случая самопроизвольного прерывания беременности ($p = 0,0019$). Наиболее выражены изменения показателей гемостаза были у носительниц полиморфизма гена, при этом

в каждом случае у женщины с мутацией PAI-1 (4G/5G) наблюдалась гиперагрегация тромбоцитов с АДФ ($p = 0,0013$), снижение показателей АПТВ ($p = 0,006$), угнетение фибринолиза ($p = 0,014$). У пациенток с генетически обусловленной ГГЦ синдром потери плода имел меньшую прогностическую значимость (ОШ = 6,1; 95%, ДИ (6,1–19,1)), также как и самопроизвольный выкидыш (ОШ = 5,6; 95%, ДИ (2,1–14,3)).

Наименьшее значение отношения шансов прогностических факторов отмечено у пациенток с приобретенной формой гипергомоцистеинемии: синдром потери плода (ОШ = 4,8; 95%, ДИ(1,1–21,3)) и самопроизвольный выкидыш (ОШ = 4,2; 95%, ДИ(1,2–14,7)), что, вероятно, можно объяснить отсутствием изменений в системе гемостаза.

Семейный тромбофилический анамнез (острые нарушения кровообращения у близких родственников в возрасте до 55 лет) статистически более значимым был у женщин с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией в сочетании с тромбофилическими мутациями, значимость этого фактора составила ОШ = 6,1 (95%, ДИ (1,7–20,5)), у женщин с полиморфизмом MTHFR без сопутствующих тромбофилий этот показатель имел меньшее значение (ОШ = 5,3; 95% ДИ (1,9–15)), еще меньшее значение в качестве прогноза имел этот фактор в группе женщин с приобретенной формой гипергомоцистеинемии (ОШ = 4,7; 95% ДИ (1,2–17,9)) (рис. 3). У жен-

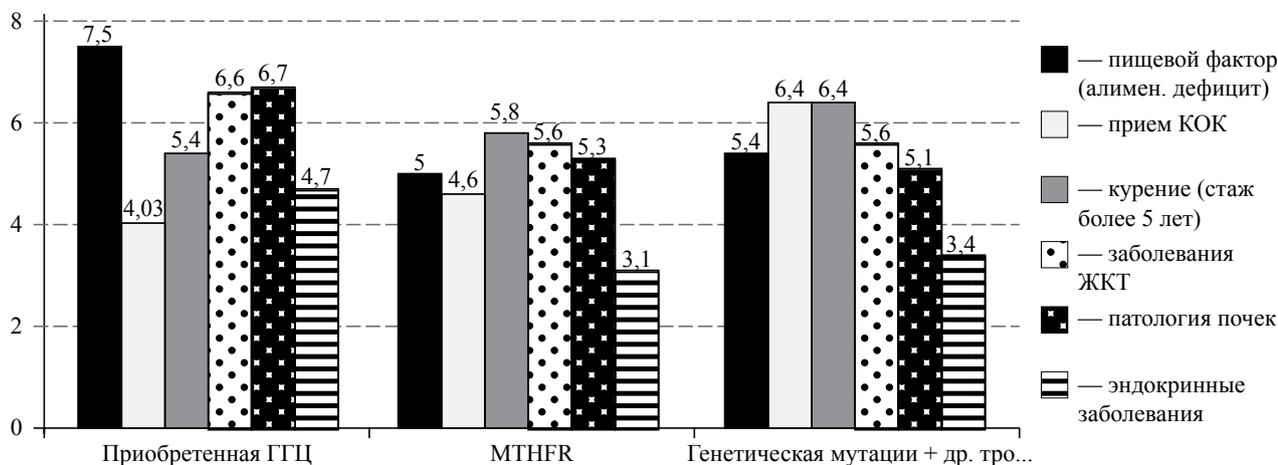


Рис. 3. Распределение показателей отношения шансов предрасполагающих факторов при различных формах гипергомоцистеинемии

щин с приобретенной формой гипергомоцистеинемией наиболее значим был алиментарный фактор (ОШ = 7,5; 95% ДИ (1,9–28,9)). У женщин с сочетанием тромбофилий и генетически обусловленной гипергомоцистеинемии вероятность прогноза ВПР по данному фактору была менее значима (ОШ = 5,4; 95% ДИ (1,4–20,04)), и (ОШ = 5,0; 95% ДИ (1,6–14,8)) при полиморфизме MTHFR.

Предрасполагающим фактором формирования гипергомоцистеинемии явилась патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический дуоденит), ассоциированная с синдромом мальабсорбции, и обуславливающая нарушение всасывания фолатов и кобаламина [12]. Патология желудочно-кишечного тракта явилась основной причиной нарушения метаболизма фолатов у женщин с приобретенной формой, у данной группы женщин установлено максимальное значение отношения шансов (ОШ = 6,6; 95% ДИ (1,9–23)), несколько меньшие значения в группе с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией в сочетании с другими формами тромбофилий ОШ = 5,6 (95% ДИ (1,7–17,8)) — и у женщин с полиморфизмом MTHFR без сопутствующих тромбофилий — ОШ = 5,6 (95% ДИ (2,2–14)).

Хроническая патология почек (пиелонефрит, мочекаменная болезнь), приводящая к снижению экскреции гомоцистеина, и повышению его концентрации в плазме крови [11], так же была более значима у женщин с приобретенной формой гипергомоцистеинемией (ОШ = 6,7; 95% ДИ (1,6–28,1)), менее значим этот фактор оказался в группе с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией (ОШ = 5,3; 95% ДИ (1,6–17)) и у женщин с генетической гипергомоцистеинемией в сочетании другими формами тромбофилии (ОШ = 5,1; 95% ДИ (1,2–20,3)). Эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз), влияющие на обмен рибофлавина и фолатов [9], статистически значимо выражены были у женщин с приобретенной формой гипергомоцистеинемии (ОШ = 4,7; 95% ДИ (1,3–16,9)). Менее значимыми эти показатели были у женщин с сочетанием генетической формой гипергомоцистеинемии и тромбофилий (ОШ = 3,4; 95% ДИ (1,02–11,6)) и у пациенток с полиморфизмом MTHFR (ОШ = 3,1; 95% ДИ (1,2–8,5)).

Повреждающий эффект воздействия на систему гемостаза комбинированных оральных контрацептивов (КОК) определили более высокую степень реализации ВПР у женщин с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией, которые сочетались с тромбофилическими мутациями ОШ = 6,4 (95% ДИ (1,9–21,5)), и без сопутствующи-

щих тромбофилий ОШ = 4,6; (95% ДИ (1,7–12,5)), по сравнению с женщинами с приобретенной гипергомоцистеинемией (ОШ = 4,03; 95% ДИ (1,1–15,1)).

Фактор курения (более 20 сигарет в день) также определял большую вероятность реализации ВПР у женщин с сочетанием генетически обусловленной гипергомоцистеинемии и других форм тромбофилии (ОШ = 6,4; 95% ДИ (1,9–21,5)), такую же степень риска он представлял у пациенток с полиморфизмом MTHFR (ОШ = 5,8; 95% ДИ (2,1–15,6)). Менее значимым в прогнозе ВПР фактор курения оказался у женщин с приобретенной гипергомоцистеинемией (ОШ = 5,4; 95% ДИ (1,5–19,7)) (рис. 3).

Таким образом, в качестве прогностических критериев наследственной формы гипергомоцистеинемии и, следовательно, врожденных пороков нервной трубки необходимо учитывать: наличие синдрома потери плода и невынашивания раннего срока беременности в акушерском анамнезе, а также неблагоприятного тромбофилического анамнеза родственников. Вероятность риска формирования ВПР возрастает при курении (более 20 сигарет) и длительном использовании КОК (более 6 месяцев). Учитывая возможный вариант сочетанности тромбофилий и нарушений системы гемостаза у женщин с наследственной формой тромбофилии, их необходимо исследовать при формировании групп риска. Профилактическую терапию необходимо проводить с этапа прегравидарной подготовки, так как формирование пороков развития происходит в период с 3 по 6 неделю гестации, при этом показана не только фолатная терапия в терапевтической дозе, но и коррекция сопутствующих изменений системы гемостаза.

Приобретенную форму гипергомоцистеинемии возможно прогнозировать у женщин при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся синдромом мальабсорбции (хронический гастрит, гастродуоденит), заболеваниях почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь) и эндокринной патологии (сахарный диабет, гипотиреоз). Тактика ведения предполагает начало проведения фолатной терапии также с прегравидарного этапа, так как в этом случае формируются такие же пороки по степени тяжести, как и при врожденных формах гипергомоцистеинемии. У женщин с приобретенной формой гипергомоцистеинемии на этапе прегравидарной подготовки имеет значение компенсация экстрагенитальной патологии, обуславливающей нарушение метаболизма гомоцистеина.

Литература

1. Володин Н. Н. Перинатальная неврология — проблемы и пути решения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — № 10. — С. 4–8.
2. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода // Фарматека. — 2007. — № 1. — С. 26–28.
3. A new 19 bp deletion polymorphism in intron-1 of dihydrofolate reductase (DHFR) — a risk factor for spina bifida acting in mothers during pregnancy? / Johnson W. G. [et al.] // Am. J. Med. Genet A. — 2004. — Vol. 124. — P. 339–345.
4. Association of maternal polymorphisms in folate metabolizing genes with chromosome damage and risk of Down syndrome offspring / Coppede F. [et al.] // Neurosci Lett. — 2009. — Vol. 449. — P. 15–19.
5. Bower C. Mandatory fortification of flour with folic acid to prevent neural-tube defects // Womens Health. — 2007. — Vol. 3, N 3. — P. 309–314.
6. Kronenberg G., Colla M., Endres M. Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease // Curr. Mol. Med. — 2009. — Vol. 9, N 3. — P. 315–323.
7. Maternal folate, vitamin B12 and homocysteine levels in pregnancies affected by congenital malformations other than neural tube defects / Sutton M. [et al.] // Birth Defects Research. Part A, Clinical And Molecular Teratology. — 2011. — Vol. 91. — P. 610–615.
8. Mattson M. P., Shea T. B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders // Trends Neurosci. — 2003. — Vol. 26. — P. 137–146.
9. Synergism in hyperhomocysteinemia and diabetes: role of PPAR gamma and tempol / Mishra P. K. [et al.] // Cardiovascular Diabetology. — 2010. — Vol. 9. — P. 49.
10. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects / Lijfering W. M. [et al.] // Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 98. — P. 457–463.
11. Two cardiovascular risk factors in one? Homocysteine and its relation to glomerular filtration rate. A meta-analysis of 41 studies with 27 000 participants / Kielstein J. T.

[et al.] // Kidney Blood Press Res. — 2008. — Vol. 31. — P. 259–367.

12. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians / Herrmann W. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — Vol. 78, N 1. — P. 131–136.
13. Wang X., Wu X., Liang Z. A comparison of folic acid deficiency-induced genomic instability in lymphocytes of breast cancer patients and normal non-cancer controls from a Chinese population in Yunnan // Mutagenesis. — 2005. — Vol. 21, N 1. — P. 41–47.

Статья представлена М. С. Зайнулиной
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

PROGNOSTIC AND PREDISPOSING RISK FACTORS FOR PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH VARIOUS FORMS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Guryeva V. A., Kostkina Y. M.

■ **Summary:** This article shows that folate therapy being carried out since the dispensary registration of women does not prevent the formation of neural tube defects. The determination of prognostic significance and significance of predisposing risk factors allows predicting the type of hyperhomocysteinemia and its risks. It has been revealed that in case of the congenital form of hyperhomocysteinemia there is a combination with such forms of thrombophilia as the G1691A mutation of the factor V gene (factor V Leiden), the G20210A mutation of the prothrombin gene, PAI-1 gene mutation (5G > 4G). Thus, if congenital hyperhomocysteinemia is diagnosed or may be prognosed, the markers of genetic thrombophilia should be detected and the hemostatic system should be investigated. Considering the early formation of defects, the correction, must begin since a pregravid stage, taking into account the detected combinations with changes in the hemostatic system.

■ **Key words:** congenital; acquired form of hyperhomocysteinemia; congenital malformations; prognostic risk factors.

■ Адреса авторов для переписки

Гурьева Валентина Андреевна — д. м. н., ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет. Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС. 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. **E-mail:** kostkinayana@yandex.ru.

Костькина Яна Михайловна — аспирант, ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет. Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС. 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. **E-mail:** kostkinayana@yandex.ru.

Guryeva Valentina Andreyevna — doctor of Medical Sciences, Professor, GBOU VPO Altai State Medical University Department of Obstetrics and Gynecology FPK and PPS. 656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. **E-mail:** kostkinayana@yandex.ru.

Kostkina Yana Mikhaylovna — postgraduate, GBOU VPO Altai State Medical University Department of Obstetrics and Gynecology FPK and PPS. 656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. **E-mail:** kostkinayana@yandex.ru.