

УДК618.39-021.3:616.15-07:577.112.386

О.О. КОРЧИНСЬКА, Вол.В. МАЛЯР, В.А. МАЛЯР, О.А. БАЛОГА
 Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра акушерства
 та гінекології, Ужгород

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Представлений огляд літератури присвячений актуальним проблемам невиношування та одній з його причин – гіпергомоцистеїнемії. Відзначені основні причини виникнення підвищення гомоцистеїну в крові, ланки патогенезу гіпергомоцистеїнемії, а також описані основні напрямки лікування та профілактики невиношування вагітності під час предгравідарної підготовки та у гестаційний період.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, звичне невиношування вагітності

Серед важливих проблем практичного акушерства одне з перших місць займає невиношування вагітності, частота якого складає 10,0-25,0% і, що особливо занепокоює, відсутня тенденція до його зниження [1, 2, 3, 11].

Доведено, що практично в 50% випадків звичне невиношування вагітності є наслідком спадкової або набутої тромбофілії [4, 9]. При тромбофілії відбувається порушення мікроциркуляції, відзначається розвиток тромбозів судин, інфарктів плаценти. Протромботичні ефекти гомоцистеїну можуть вести до мікротромбоутворення та розвитку тромбозу не тільки у матері, але й у плода, що може призвести до зниження його життєвоважливих функцій, а в подальшому – загибелі [4, 5, 8].

Тромбофілії пов'язані з гіпергомоцистеїнемією, яка відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції. Вона здатна ініціювати тромбоз, що розвивається внаслідок впливу гомоцистеїну та його метаболітів на деякі показники судинно-тромбоцитарного гемостазу, включаючи тромбоцити, тканинний фактор, протеїн С, тромбомодулін, тромбоксан, а також фактори V, VII та XII.

В останні роки велика увага приділяється первинним (генетичним) дефектам гемостазу, які обумовлюють схильність до тромбоутворення і є самостійним фактором ризику розвитку тромбозів, так званими генетично детермінованими формами тромбофілії. Серед множинних первинних форм тромбофілій важлива роль належить мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) – ключового ферменту фолатного циклу, який каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилентетрагідрофолат. Останній є активною формою фолієвої кислоти і є необхідним для утворення метіоніну з гомоцистеїну і далі S-аденозилметіоніну, який відіграє ключову роль в процесі метилювання ДНК.

Дефіцит ферменту MTHFR призводить до надлишкового накопичення гомоцистеїну в плазмі крові та розвитку гіпергомоцистеїнемії.

Ген MTHFR локалізований на хромосомі 1p36.3. Відомо близько двох десятків мутацій цього гену, які порушують функції ферменту. Найбільш вивченою мутацією є варіант, при якому нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений тимідином (T), що призводить до заміни амінокислотного залишку аланіна на залишок валіна (позиція 222) в сайті зв'язування фолата. Даний поліморфізм MTHFR позначається як мутація C677T [8]. В процесі метаболізму гомоцистеїна важливу роль відіграють вітаміни B6, B12 та фолієва кислота [10].

В умовах гіпергомоцистеїнемії ініціюється оксидантний стрес, в результаті чого знижується біологічна активність оксиду азоту завдяки механізмам, в результаті яких збільшується продукція активних кисневих радикалів та порушується процес детоксикації перекисів з подальшим виникненням дисфункції ендотелію та вазоспазму [7, 9].

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи невиношування вагітності згідно з клінічними протоколами включають нормалізацію нервово-психічного стану, спазмолітичну та гормональну терапію, вітамінотерапію, імунокорекцію за показаннями [6, 7].

При виявленні гіпергомоцистеїнемії проводиться спеціально підібрана терапія великими дозами фолієвої кислоти та вітамінів групи B (B6, B12, B1).

Препарати фолієвої кислоти є як профілактичними, так і лікувальними засобами при гіпергомоцистеїнемії. Добова доза при цьому складає 4–5 мг на добу як до зачаття, так і впродовж всієї вагітності і у період лактації [7]. Використовують такі схеми:

1. Схема прегравідарної підготовки жінок з невиношуванням вагітності на тлі ГГЦ:

- Фолієва кислота 4 мг на добу протягом фертильного циклу;
- Аспірин 75 мг на добу протягом фертильного циклу;
- Нейровітан 1 таб 3 рази на добу протягом фертильного циклу.

2. Схема лікування невиношування вагітності в гестаційний період:

- Фолієва кислота 4-8 мг на добу протягом всієї вагітності;
- Аспірин 75 мг на добу протягом всієї вагітності;
- Нейровітан 1 табл. 3 рази на добу протягом всієї вагітності;
- Сулодексид 600 LSO/ 2 мл в/м 1 р/добу 10-15 діб, далі per os по 1 капсулі (250 LSO) 2 р/добу протягом всієї вагітності [9]. Комплексний механізм дії даного препарату обумовлений його двокомпонентним складом: дермат сульфат та швидкодіючою гепариноподібною фракцією, яка має спорідненість до антитромбіну III і є фізіологічним антикоагулянтом, що бере участь у гальмуванні процесу зсідання крові.

Використання аспірину у дозі 75 мг активізує синтез ендотелієм простагліну, який є активним природним дезагрегантом тромбоцитів. Окрім цього, аспірин є сильним індуктором інтерлейкіну-3, активним фактором росту трофобласту. Дія нейровітану визначається ефектами вітамінів, які входять до його складу. Вітамін В1 (тіамін) є важливою частиною енергетичного обміну нервового волокна у живому організмі, як кофермент бере участь у вуглеводному обміні, важливий для нормального функціонування нервової

системи. Октотіамін (комбінована субстанція вітаміну В1 та тіоктової кислоти) має пролонговану дію, більш високу кислотостійкість, всмоктуваність та ефективність порівняно з тіаміну гідрохлоридом. Вітамін В2 (рибофлавін) – один з основних компонентів вуглеводного, жирового та білкового обміну, необхідний для синтезу гемоглобіну. Вітамін В6 (піридоксин) бере участь у білковому обміні та синтезі нейромедіаторів, покращує функцію печінки та нервових волокон. Вітамін В12 (ціанокобаламін) бере участь у синтезі нуклеотидів, кровотворенні, синтезі мієліну, розвитку епітеліальних клітин та рості організму.

Висновки. 1. Гомоцистеїн – один із найважливіших чинників розвитку тробофілії і тромбозу, що сприяє – розвитку акушерської патології на будь-якому терміні вагітності.

2. Запровадження заходів щодо уникнення шкідливих звичок (куріння та вживання алкоголю) під час вагітності допоможе знизити ризик виникнення гіпергомоцистеїнемії під час вагітності і пов'язаними з нею наслідками як для вагітної, так і для плода.

3. Застосування препаратів фолієвої кислоти у періоді предгравідарної підготовки, а також в період гестації сприяє зниженню числа випадків невиношування вагітності та дефектів нервової трубки плода.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронін К.В. Вплив мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази та гіпергомоцистеїнемії на виношування вагітності / К.В. Воронін, Т.О. Лоскутова, Н.В. Давиденко // Таврический медицинский биологический вестник. — 2012. — № 2, Ч. 2 (58). — С. 51—53.
2. Жук С.І. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності / С.І. Жук, С.Б. Чечуга // Жіночий лікар. — 2008. — № 5. — С.14.
3. Лупояд В.С. Привычный самопроизвольный аборт / В.С. Лупояд // Международный медицинский журнал. — 2012. — № 4. — С. 53—57.
4. Мондоева С.С. Тромбофилия и потеря беременности / С.С. Мондоева, Г.А. Суханова, Н.М. Подзолкова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2009. — № 3. — С. 21—28.
5. Мондоева С.С. Особенности патогенетической профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией / С.С. Мондоева // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2010. — № 2. — С. 7—13.
6. Наказ МОЗ України, „Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.)
7. Озолиня Л.А. Значение гипергомоцистеинемии и возможности ее коррекции в акушерской практике / Л.А. Озолиня // Здоров'я України. — 2008. — № 10/1. — С. 63.
8. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова [таін.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 8—13.
9. Чечуга С.Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук.: 14.01.01 спец. “Акушерство та гінекологія”/ С.Б. Чечуга. — Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова. — Вінниця, 2009. — 32 с.
10. Eskes T. K. Neural tube defects, vitamins and homocysteine / T. K. Eskes // European Journal Pediatrics. — 1998. — Vol. 157. — Suppl. 2. — P. 139—141.
11. Lissade-Lavigne G. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss / G. Lissade-Lavigne, E. Cochery-Nouvellon, E. Mercier [et al.] // Haematologica. — 2005. — Vol. 90 (9). — P. 1223—1230.

O.O. KORCHYNska, Vol. V. MALIAR, V.A. MALIAR, O.A. BALOHA

Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod

HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE PATHOGENESIS OF HABITUAL MISCARRIAGE

Provided an overview of the literature devoted to the topical problems of miscarriage and one of its causes – hyperhomocysteinemia. Marked main reasons of hyperhomocysteinemia, pathogenesis, and also described main directions of treatment and prevention miscarriage during pregravid preparation and pregnancy.

Key words: hyperhomocysteinemia, habitual miscarriage

Стаття надійшла до редакції: 24.10.2014 р.