

# Уровень гомоцистеина и состояние гемостаза как сопряженные маркеры благополучия фетоплацентарного обмена

**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.И. Скирда, О.А. Рыжова, О.Н. Сыса**  
Киевский городской родильный дом № 5

В статье приведены результаты исследования роли гипергомоцистеинемии в генезе развития акушерских осложнений и пути ее коррекции, которое проводили на базе Киевского городского родильного дома № 5. Выявлена взаимосвязь между увеличением концентрации гомоцистеина и показателями системы гемостаза, используя тромбоэластографию. Проведенные исследования позволили найти надежные критерии выявления нарушения фетоплацентарного обмена и обеспечить контроль качества лечения фетоплацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гемостаз, фетоплацентарная недостаточность, эндотелиальная дисфункция.

Ретроспективные исследования последних лет выявили большую распространенность среди женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, генерализованных микроангиопатий и тромбофилий, связанных с иммунными нарушениями, гипергомоцистеинемией (ГГЦ), наследственным дефектом гемостаза. По данным мировой литературы, роль тромбофилии в структуре причин невынашивания беременности составляет от 40% до 75%.

ГГЦ является закономерным спутником тромбофилий, которые принято делить на две большие группы:

- гематологические (изменения факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем), сосудистые (атеросклероз, васкулиты и т.д.);
- гемодинамические (различные нарушения системы кровообращения).

Известно, что ГГЦ приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития тромбозов. Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неонатогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов, развитии хронического ДВС. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов. Поэтому можно утверждать, что поражение эндотелия всегда носит ассоциативный и мультифакторный характер. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся:

- 1) гиперхолестеринемия;
- 2) ГГЦ;
- 3) цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 и др.).

По скорости образования в эндотелии различных факторов, а также по преимущественному направлению секреции

этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простагландин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия. Таким образом, ГГЦ как повреждающий и раздражающий фактор эндотелия независимо от триггера, вероятно, должна обуславливать негативные изменения в системе гемостаза и микроциркуляции. Что, естественно, имеет отношение к целому ряду акушерской патологии и прежде всего к нарушению плацентации и фетоплацентарного кровообращения, с последующей репродуктивной недостаточностью. На более поздних стадиях беременности стойкое повышение гомоцистеина ассоциируется с ФПН и хронической внутриутробной гипоксией плода. Следует отметить, что ГГЦ может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома.

Для диагностики ГГЦ проводят определение гомоцистеина в крови. При повышении его значений нами расширился объем исследований для декретирования групп риска развития ФПН и выявления тромбофилий.

Для выяснения причин ГГЦ проводили ДНК-диагностику наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности MTHFR, и определение уровня витамина B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub> и фолиевой кислоты в крови. А также выполняли: гемостазиограмму, общий анализ крови, анализ на волчаночный антикоагулянт, анализы на антифосфолипидные и анти-ДНК-антитела, антитела к щитовидной железе. В отдельных случаях анализ крови на наследственные дефекты гемостаза (лейденскую мутацию и наследственные дефекты протромбина). В обязательном порядке, в соответствии с локальным протоколом, проводили глобальную оценку гемостаза – тромбоэластографию с 2014 года.

Показатели обследования беременных на наличие ГГЦ

Год	Всего обследованных из группы риска	Выявлено с ГГЦ	
		Количество, абс. число	%
2012	109	85	77,9
2013	332	287	86,4
2014	569	480	84,4
<b>Всего</b>	<b>1010</b>	<b>852</b>	<b>84,3</b>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно локального протокола за период 2012–2014 гг. в отделении патологии беременных было обследовано 1010 беременных из групп риска. Общее количество беременных с ГГЦ из этого числа составляло 852 или 84,3%. Данные по годам представлены в таблице.

Верифицированный диагноз ФПН, по другим диагностическим критериям, у беременных с ГГЦ составил 32%, что в абсолютных числах составляет 272 беременные. Такое расхождение может свидетельствовать о недостаточной специфичности этого теста при диагностике ФПН в изолированном применении. В данном случае нельзя исключить влияния на результаты исследования алиментарного фактора, транзитного характера повышения маркера и другие причины. С 2014 года в клиническую практику в нашем родильном доме был внедрен метод глобальной оценки системы гемостаза – ТЭГ. Мы впервые использовали ТЭГ для скрининга с последующим декретированием контингента риска нарушения гестационного процесса. Из числа беременных с ГГЦ и признаками ФПН было обследовано 76 человек. Данные ТЭГ представлены на рисунке.

Как видно, только 4% из обследованных с ГГЦ не имеют нарушений в системе гемостаза. Коэффициент корреляции близок к единице. Обращает на себя внимание разнонаправленность и неоднозначность в системе гемостаза при наличии ГГЦ. Но этот вопрос требует уточнения с расширением объема исследований, определения варианта коагулопатии, степени ФПН, вида сопутствующей патологии, объема и состава сопровождающей терапии и т.д. Учитывая то что гемостаз является очень динамической и результирующей системой, отражающей мультифакторность влияния на гестационный процесс, исследования проводили не только для выявления патологии и старта лечения, но и как этапные с целью контроля качества проводимой терапии. Определенная кратность исследования, а именно – 1 раз в 7–10 дней, позволила нам оптимизировать и модулировать лечение коагулопатий, эндотелиальной дисфункции, ФПН. Тем более, что такая терапия согласно существующим рекомендациям не строго регламентирована

**Рівень гомоцистеїну та стан гемостазу як пов'язані маркери благополуччя фетоплацентарного обміну**  
**М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, І.І. Скирда, О.А. Рижова, О.М. Сиса**

У статті наведені результати дослідження ролі гіпергомоцистеїнемії в генезі розвитку акушерських ускладнень та шляхи її корекції, яке проводили на базі Київського міського пологового будинку № 5. Виявлено взаємозв'язок між збільшенням концентрації гомоцистеїну і показниками системи гемостазу, використовуючи тромбоеластографію. Проведені дослідження дозволили знайти надійні критерії виявлення порушень фетоплацентарного обміну і забезпечити контроль якості лікування фетоплацентарної недостатності.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, гемостаз, фетоплацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція.



Данные ТЭГ

по составу, по дозе используемых препаратов, по длительности проведения, т.е. в клинической практике носит, скорее, эмпирический характер. В нашем подходе критерием адекватности проводимого лечения были показатели нормализации гемостаза по результатам ТЭГ в сочетании с уровнем гомоцистеина в плазме крови.

ВЫВОДЫ

1. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ), при изолированной оценке этого маркера на этапах гестации не является строго специфичным и надежным критерием патологии беременности.
2. Исследования в комплексе ГГЦ плюс система гемостаза (рутинные тесты и глобальная оценка – тромбоеластограмма) являются надежным и специфическим методом выявления грозной акушерской патологии и недостаточности гестационного резерва.
3. Параллельное изменение в системе гемостаза и повышение уровня гомоцистеина требует расширения объема исследований для верификации патологии беременности.
4. При проводимой терапии фетоплацентарной недостаточности, коагулопатий, эндотелиальной дисфункции и т.д. сочетанный контроль уровня гомоцистеина и глобального гемостаза позволит оптимизировать подходы к терапии этой патологии и иметь надежные критерии ее качества.

**Homocistein's level and haemostasis condition as attended markers of fetoplacental exchange**  
**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, I.I. Skyrda, O.A. Rizhova, O.N. Sysa**

In the article are given data of researching the role of high level homocysteine in blood, which could result in obstetric complications, and the way of solving this problems in Maternity Hospital № 5 in Kyiv. There is a connection between increased level of homocysteine in blood and haemostasis indicators due to thromboelastography. The conducted research allowed to find the reliable criteria of fetoplacental exchange lesion and control the quality of fetoplacental insufficiency treatment.

**Key words:** homocysteine, haemostasis, fetoplacental insufficiency, endothelial dysfunction.

Сведения об авторах

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2

**Говсеев Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2

**Скирда Игорь Иванович** – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2; тел.: (096) 470-44-25

**Рыжова Ольга Анатольевна** – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2; тел.: (093) 616-44-15

**Сыса Оксана Николаевна** – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2; тел.: (050) 633-11-95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия – значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / В.М. Шмелева, С.И. Капустин, М.Н. Блинов, Л.П. Папаян // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3. – С. 28–34.
2. Шмелева В.М. Влияние комбинированных гормональных контрацептивов на уровень гомоцистеина плазмы / В.М. Шмелева, О.А. Смирнова, А.А. Гуржий, Е.В. Сливанкова, Л.П. Папаян // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 16. – С. 26–30.
3. Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2001. – 703 с.
4. Carmel R. Homocysteine in Health and Disease / R. Carmel, D.W. Jacobsen. – Cambridge University Press, 2001. – 500 p.
5. 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.
6. Rasmussen K. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation / K. Rasmussen, J. Moller, M. Lyngbak [et al.] // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. – P. 630–636.
7. Shmeleva V.M. // Prevalence of thrombophilia in women with pregnancy loss and gestational outcome in women with diagnosed thrombophilia following antithrombotic therapy / V.M. Shmeleva, S.I. Kapustin, E.A. Alabieva, T.A. Plughnikova // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5 (2). – P. W-592.

Статья поступила в редакцию 09.07.2015

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

НАЙДЕНЫ ДВЕ МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ

Ученые определили две мутации, наличие которых в гене анкирин-В способствует развитию сахарного диабета и ожирения.

Согласно данным, представленным в журнале *Journal of Clinical Investigation*, одна из мутаций – R1788W – встречается в геноме примерно миллиона американцев. Вторая мутация, известная как L1622I, представлена в 7% геномов афроамериканской популяции.

Авторы исследования изучили влияние мутаций на организм в ходе доклинических исследований. Оказалось, что наличие двух копий мутаций R1788W в геноме мышей сопровождалось уменьшением производства клетками инсулина – гормона, отвечающего за снижение концентрации глюкозы в крови. Несмотря на это, уровень глюкозы в крови животных оставался в пре-

делах нормы. В связи с этим ученые решили провести мышам тест на толерантность к глюкозе.

"Мы думали, что основная проблема у мутантных мышей будет связана с клетками, производящими инсулин, но оказалось, что дело в клетках-мишенях, в которых значительно повышалась концентрация глюкозы", – объяснили ученые. Известно, что для поступления глюкозы в клетки и ткани требуется молекулярный транспортер – GLUT4. В норме это соединение находится внутри клетки, впуская поступающую глюкозу в том случае, если в крови присутствует инсулин. Если гормон не выделяется, то GLUT4 блокирует "вход" для глюкозы.

Авторы исследования обнаружили, что у мутантных мышей GLUT4 располагался не только внутри клеток мышечной и жировой

ткани, но и на их поверхности. Таким образом, глюкоза может проникать в клетки самостоятельно без помощи транспортера GLUT4. По данным ученых, через некоторое время у мутантных мышей развивалось ожирение, а также резистентность к инсулину.

"Эпидемия ожирения началась в 1980-х годах, когда сладкие газированные напитки и картофель фри стали популярны. Нам удалось обнаружить генетические факторы, которые в сочетании с таким рационом питания усугубили ситуацию. Мы считаем, что полученные данные – только начало, и еще будет найдено много подобных генов", – рассказал соавтор исследования Джордж Барт Геллер (George Barth Geller).

medportal.ru