

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ АРГИНИНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Ю. М. Дука, Т. А. Жержова

ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии

Адрес для переписки: Жержова Т. А.
20, ул. Космическая, Днепропетровск, 49000
E-Mail: lytvyn16@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярные механизмы влияния гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на здоровье женщины активно изучается учеными в последние 20 лет. Стали известны генетические причины и приобретенные факторы риска развития ГГЦ, установлена ее роль в развитии артериальных и венозных тромбозов, осложнений беременности, уродств плода, повышенного риска развития онкологических заболеваний [1, 3, 5].

Наряду с некоторыми другими нарушениями обмена, ГГЦ является независимым фактором риска развития как атеросклероза, так и различных тромбоассоциированных осложнений. Впервые связь между гомоцистеинурией и сосудистыми расстройствами описал Gibson и соавторы в 1964 г. К. McCully доказал связь между выраженной ГГЦ и ранним развитием атеросклероза. Однако первые сведения о влиянии даже незначительного повышения уровня гомоцистеина (ГЦ) в плазме на развитие вазоконстрикции и коронарной болезни сердца появились лишь в 1976 г. в работах D. Wilcken и V. Wilcken [2, 7].

В последние же годы подтвердилась роль ГГЦ в патогенезе не только микроциркуляторных и тромбоцистических осложнений, но и акушерской патологии, включая невынашивание беременности, гестозы, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, дефекты нервной трубки у плода.

В отличие от других генетических и приобретенных (АФС) форм тромбофилии, ГГЦ хорошо поддается лечению при своевременном выявлении [5–7].

Целью проведенного исследования было изучение показателей липидного обмена и системы гемостаза у беременных женщин с ожирением на фоне ГГЦ и разработка медикаментозной коррекции выявленных нарушений для снижения частоты материнских и перинатальных осложнений.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно поставленной цели под наблюдением находились 50 беременных женщин с угрожающим самопроизвольным абортom, у которых была выявлена ГГЦ различной степени. Все беременные находились на стационарном наблюдении и лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «ДОС» г. Днепропетровска.

Распределение беременных на группы производилось с учетом индекса массы тела (ИМТ) до наступления беременности.

Все женщины были взяты на учет во время настоящей беременности со срока 5–7 нед беременности.

В 1-ю группу включили 22 беременных с ИМТ ($24,2 \pm 0,5$) кг/м², во 2-ю — 28 женщин, у которых ИМТ превышал 25 кг/м². Женщины обеих клинических групп были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток составил ($28,4 \pm 1,8$) года.

Помимо обязательного протокола, в начале исследования и в дальнейшем 1 раз в месяц всем пациенткам исследовали показатели коагуляции — активированное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное соотношение (МНС), растворимые фибрин-мономерные комплексы, Д-димер, фибриноген. Мониторировали уровень ГЦ. С целью определения зависимости степени ГГЦ от носительства полиморфизма в генах фолатного обмена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ПДРФ определяли частоту полиморфных аллелей в генах MTHFR C677T, MTHFR A1298C. Для оценки уровня метаболических нарушений исследовали показатели склерокомплекса (общий холестерин (ХН), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования системы гемостаза выявили гиперкоагуляционный синдром за счет повышения активности факторов внутреннего пути свертывания и повышения функциональной активности тромбоцитов (табл. 1).

Гипергомоцистеинемия выявлена у 32 (45,7 %) пациенток, циркуляцию волчаночного антикоагулянта — в 26 (37,1 %). Мультигенные ассоциации определили у 11 (50 %) пациенток 1-й клинической группы и у 13 (46,4 %) — 2-й (табл. 2).

Патогенез развития тромбоза и атеросклероза у лиц с ГГЦ еще до конца не изучен. На ранних этапах исследования тромбогенных механизмов ГЦ исследователи основывались на выявлении нарушений в системе коагуляции у пациентов с тяжелой ГГЦ [2, 5–7].

Ряд исследователей показали, что данные изменения исчезают, как только пациентки начинают придерживаться соответствующей диеты и получают

Таблиця 1 — Показатели системы гемостаза у беременных с ГЦ, (M ± m)

Показатель	При взятии на учет (5-7 нед гестации)		Накануне родов (в сроке беременности 36-40 нед)	
	1-я группа (n = 22)	2-я группа (n = 28)	1-я группа (n = 22)	2-я группа (n = 28)
АЧТВ, с	33,4 ± 3,6	34,6 ± 3,2	32,2 ± 3,1	37,4 ± 2,9
Каолиновое время, с	94,6 ± 2,1	92,3 ± 1,9	93,8 ± 2,0	98,4 ± 1,6
Тромбиновое время разведения, с	16,4 ± 0,8	17,1 ± 0,9	17,3 ± 0,5	21,1 ± 0,6
РФМК, мг/л	0,34 ± 0,06	0,48 ± 0,08	0,48 ± 0,04	0,62 ± 0,12
Показ. NR (скрин. ВА)	1,24 ± 0,6	1,26 ± 0,8	1,22 ± 0,4	1,31 ± 0,9
Агрегация тромбоцитов, с	19,8 ± 1,2	20,6 ± 0,9	21,1 ± 1,1	26,4 ± 0,8
Фибринолитическая активность, %	6,4 ± 1,2	7,2 ± 0,7	9,6 ± 0,9	8,1 ± 0,6
Степень ретракции, %	46,7 ± 4,1	45,4 ± 4,2	51,5 ± 3,9	48,6 ± 0,9
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,4 ± 3,1	9,1 ± 2,9	9,0 ± 2,8	6,4 ± 2,9
Фибриноген, мг/дл	623 ± 15,6	668 ± 13,4	572 ± 14,9	598 ± 15,2
Д-димер, мкгФЕО/мл	0,8 ± 0,25	0,9 ± 0,2	1,2 ± 0,24	1,87 ± 0,32

Таблиця 2 — Частота полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы у беременных с ГЦ, абс. число (%)

	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=28)
C677T ген MTHFR гомозиготное носительство	4 (18,2)	3 (10,7)
C677T ген MTHFR гетерозиготное носительство	12 (54,5)	8 (28,6)
A1298C ген MTHFR гомозиготное носительство	2 (9,1)	1 (3,6)
A1298C ген MTHFR гетерозиготное носительство	18 (81,8)	19 (67,9)

терапию, снижающую уровень ГЦ в плазме крови [9, 10].

В 1968 г. Ratnoff впервые описал, что окисленный димер ГЦ, ГЦ, способен активировать XII фактор, и, следовательно, внедрение в сосудистую стенку серосодержащих субстанций приводит к возникновению протромботических состояний. На данный момент стали известны и другие потенциальные механизмы возникновения дисфункции эндотелия и поражения его при ГЦ.

Окислительные реакции, запускаемые окислением ГЦ и образованием активных форм кислорода, оказывают влияние на клетки, участвующие в гемостазе, вызывая *in vivo* активацию тромбоцитов. Эти процессы являются ключом к разгадке атерогенных и тромбогенных механизмов действия ГЦ [8, 10].

Помимо эндотелия, ГЦ оказывает влияние и на другие участки сосудистой стенки, пронизывающие участие в атерогенезе. Tsai и соавторы (1996) констатируют митогенный эффект ГЦ на гладкомышечные клетки сосудов. Welch и соавторы (1998) связывают этот эффект ГЦ с активацией фактора транскрипции NF-κB свободными радикалами. Он, в свою очередь, является важным фактором, способствующим пролиферации этих клеток. Таким образом, во-первых, повышенный уровень ГЦ вызывает повреждение сосудистой ткани, нарушая коагулянтный баланс. При этом ГЦ может оказывать как непосредственное цитотоксическое влияние на эндотелий, так и повреждать его посредством других молекул.

Кроме того, под влиянием ГЦ происходит чрезмерная пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой системы. Избыток же ГЦ может переводиться в циклический эфир гомоцистеин-тиолактон (HSL), а также связываться с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), образуя соединения ЛПНП-

HSL которые фагоцитируются макрофагами, участвующими в образовании атеромы [5, 6, 8, 10]. Важной функцией эндотелия является продукция оксида азота (NO), который поддерживает базальный тонус сосудов и

участвует в осуществлении вазодилатации в ответ на действие различных стимулов. При возникновении дисфункции эндотелий приобретает атерогенные свойства с склонностью к сосудосуживающим реакциям, тромбофилии, в кровотоке устремляются молекулы адгезии, ростовые факторы, возрастает воспалительная и окислительная активность сыворотки крови. Известно, что оксид азота в организме человека синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). В случае ГЦ, ГЦ связывает весь доступный арсенал NO, и в циркуляции появляется немодифицированный ГЦ. Это приводит к повреждению эндотелия (реакции окисления) с последующим снижением синтеза NO, снижению формирования SNH, а следовательно и защитных функций эндотелия. ГЦ также способен непосредственно нарушать синтез NO путем снижения экскреции эндотелиальной NO-синтазы или в результате непосредственного разрушения NO в процессе перекисного окисления липидов.

Таким образом, эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO, применение которой оказывает положительное воздействие на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию. Опираясь на вышеперечисленные факты мы посчитали необходимым проводить коррекцию эндотелиальной дисфункции посредством использования препарата аргинина, который является физиологическим донатором оксида азота и оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее действие.

У 10 (45,5 %) беременных 1-й клинической группы и 12 (42,9 %) — 2-й лечение начинали с приема аргинина гидрохлорида (Тивортин, Юрия-Фарм, Украина) в дозе по 4,2г/100,0 мл (4,2 % раствор 100 мл) внутривенно капельно в течение 7 дней,

Таблица 3 — Липидемический профиль у беременных с ГГЦ ($M \pm m$)

Группа пациенток	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)
До лечения				
1-я (n=22)	5,4 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,01 ± 0,3	3,9 ± 0,41
2-я (n=28)	6,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,76 ± 0,11	4,7 ± 0,46
После лечения				
1-я (n=22)	5,2 ± 0,15	1,6 ± 0,14	1,1 ± 0,34	3,6 ± 0,34
2-я (n=28)	5,6 ± 0,34	2,3 ± 0,24	1,064 ± 0,16	3,9 ± 0,21

затем пациенток переводили на пероральный прием L-аргинина аспартата (Тивортин аспарат, Юрия-Фарм, Украина) по 5 мл (1г) 4 раза в сутки на протяжении 14 дней. Терапию проводили в 2 курса — в период с 12 по 14 нед и затем с 18 по 20 нед беременности.

Динамика изменений липидемического профиля пациенток обеих групп свидетельствует об эффективности проведенной терапии (табл. 3)

Течение второй половины беременности не осложнилось возникновением гипертензивных нарушений у наблюдаемых беременных. Отягощала течение беременности хроническая гипертензия, которая имела место у 1 (4,5 %) пациентки 1-й клинической группы и 3 (10,7 %) беременных 2-й группы. Проявлений дисфункций со стороны фето-плацентарного комплекса не наблюдали ни у одной пациентки.

У 1 (4,5 %) пациентки из 1-й группы беременность закончилась антенатальной гибелью плода в сроке беременности 35 недель. Женщина была родоразрешена в течение одних суток после уточнения диагноза. Особенностью у данной беременной являлся высокий уровень общего холестерина — 9,1 ммоль/л при ИМТ 22,3 кг/м².

Применение препаратов аргинина в лечении беременных с ГГЦ улучшило перинатальные исходы на 75 % по сравнению с пациентками, не получавшими данный препарат.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток группы риска по развитию неразвивающейся беременности отсутствует физиологическое снижение концентрации ГЦ с наступлением беременности, что является одним из патогенетических звеньев неразвивающейся беременности I триместра.

2. Дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция — патологические состояния, современная диагностика которых в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка.

3. Повышенный уровень гомоцистеина и эндотелиальная дисфункция осложняет течение беременности, повышает риск репродуктивных потерь, развития плацентарной дисфункции.

4. У женщин с гипергомоцистеинемией патогенетически обоснованным является применение препаратов аргинина, как незаменимого, физиологического донатора оксида азота для профилактики развития акушерских осложнений и перинатальных потерь.

5. Применение Тивортина аспартата в сочетании с патогенетически обоснованной кофакторной терапией у женщин с гипергомоцистеинемией улучшило перинатальные исходы на 75%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Е. И., Большакова О. О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // *Consilium medicum*. — 2004. — Т. 10 (№ 1).
2. Бицадзе В. О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
3. Гузов И. И. Гомоцистеин в акушерской патологии // Интернет (Rambler). — 2003. — февр. — 9. — С. 1–8.
4. Ефимов В. С., Цакалоф А. К. Гомоцистеин в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // *Лаборатория медицины*, 1994. — № 2. — с. 44–48.
5. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: РУССО, 2001. — 704 с.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. — М.: Триада-Х, 2008. — 152 с.
7. Мамедалиева Н. М., Аимбетова А. Р. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена в генезе неразвивающейся беременности I триместра. // *Репродуктивная медицина. Ежеквартальный научно-практический журнал Казахтской ассоциации репродуктивной медицины*, 2007. — № 5. — С. 10–16.
8. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / Фетисова И. Н., Добролюбов А. С., Липин М. А. и др. // *Вестн. новых мед. технол.* — 2007. — Т. 10 (№ 1).
9. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 224 с.
10. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // *Тромбоз, гемостаз, реология*. — 2000 г. — № 4. — С. 48–52.