

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С ПРИОБРЕТЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Гурьева В. А., Костькина Я. М.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия (проспект Ленина, 40), e-mail: kostkinayana@yandex.ru

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 её форму и риски и проводить корригирующую терапию с прегравидарного этапа. Приведены наиболее значимые факторы риска формирования аномалий плода при различных формах гипергомоцистеинемии. В качестве прогностических критериев при приобретенной гипергомоцистеинемии наиболее показательны алиментарный дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, который в совокупности с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта создает условия для эндогенного гиповитаминоза фолатов. Актуальна для данной формы гипергомоцистеинемии и хроническая патология почек, при которой происходит нарушение экскреции гомоцистеина. Установлено, что при наследственной форме гипергомоцистеинемии наиболее значимыми в плане прогноза были репродуктивные потери в анамнезе и эпизоды нарушения кровообращения у близких родственников, длительное курение и использование гормональных контрацептивов более полугода.

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

PREDICTORS OF PERINATAL RISK IN WOMEN WITH ACQUIRED AND HEREDITARY HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Gurieva V. A., Kostkina Y. M.

GBOU VPO Altai State Medical University, Russia, Barnaul, (Lenin Avenue, 40), e-mail: kostkinayana@yandex.ru

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. Considering the early formation of defects, the correction, must begin since a pregravid stage. Are the most important risk factors for the formation of fetal abnormalities in various forms of hyperhomocysteinemia. As prognostic criteria for the acquired hyperhomocysteinemia most revealing nutritional deficiency of folic acid and B vitamins, which, coupled with chronic gastro-intestinal tract creates the conditions for endogenous folate hypovitaminosis. Relevant to this form of hyperhomocysteinemia, and chronic renal failure, in which the violation occurs excretion of homocysteine. It is established that the hereditary form of hyperhomocysteinemia most significant in terms of reproductive losses were forecast in the history and episodes of circulatory disorders in close relatives, long-term smoking and use of hormonal contraceptives more than six months.

Key words: congenital, acquired form of hyperhomocysteinemia, congenital malformations, prognostic risk factors.

На сегодняшний день достаточно глубоко изучена «провоцирующая» роль гипергомоцистеинемии в развитии сосудистых осложнений при беременности [6]. В последнее время все большую актуальность проблема гипергомоцистеинемии приобретает в связи с её эмбриотоксическими свойствами [3]. По данным ряда авторов, гомоцистеин считается основной причиной формирования пороков нервной трубки, которые наблюдаются в 27,4 % случаев среди всех пороков развития центральной нервной системы [6].

Фолатную терапию рассматривают как мероприятие патогенетической профилактики тератогенного воздействия гомоцистеина. Предложены различные пути реализации

фолатной программы, однако до сих пор, по статистическим данным, ежегодно в мире рождается 500 000 детей с пороками, ассоциированными с повышенным уровнем гомоцистеина [4]. Не решен вопрос о дозировке фолатов, так как установлено, что доза фолиевой кислоты до 400 мкг/сут снижает риск дефектов нервной трубки на 70 %, а увеличение приема фолатов до 5000 мкг снижает риск аномалий плода лишь до 80 % [5].

До настоящего времени нет данных, объясняющих, почему фолатная терапия не у всех снижает риски развития врожденного порока, какие дополнительные факторы участвуют в реализации врожденных аномалий плода. В связи с чем особую актуальность приобретает тема прогнозирования риска перинатальной патологии у женщин с повышенным уровнем гомоцистеина.

Целью данного исследования явилось изучение распространенности гипергомоцистеинемии в Алтайском крае, структуры пороков, ассоциированных с повышенным уровнем гомоцистеина и установление значимости прогностических факторов риска у женщин с приобретенной и наследственной формой гипергомоцистеинемии.

Материалы и методы. Для определения частоты встречаемости гипергомоцистеинемии среди беременных методом сплошной выборки за период 2006–2010 гг. в условиях Краевого диагностического центра было обследовано 700 женщин в первом триместре беременности на содержание уровня гомоцистеина в плазме крови.

Для оценки значимости факторов риска формирования врожденных пороков плода на базе Краевого Перинатального центра Алтайского края был проведен анализ аномалий плода за период 2006–2010 гг. У 67 женщин ($24,5 \pm 0,58$ лет) с аномалиями плода, ассоциированными с гипергомоцистеинемией ($19,4 \pm 0,32$ мкмоль/л), был проведен медико-социальный аудит путем интервьюирования, анкетирования и изучения медицинской документации (индивидуальная карта беременной и родильницы ф.111/у, обменная карта ф.113/у, история родов ф. 096-1/у-97, амбулаторная карта больного N 025/у-04). Для изучения алиментарного фактора была проведена оценка фактического питания по системе Еврокодов (Мартинчик А. Н. и соавт., 1997), предусматривающая анализ частоты потребления 12 групп пищевых продуктов за 7 дней и включающая частоту потребления конкретного продукта по следующему образцу: «употребляю редко», «употребляю 1–2 раза в месяц», «один раз в неделю», «2–3 раза в неделю», «4–5 раз в неделю», «каждый день».

В зависимости от результатов исследования на генетические факторы тромбофилии, у женщин с аномалиями плода в анамнезе были выделены две группы: в первую группу вошли 14 женщин с приобретенной гипергомоцистеинемией, во вторую – 53 пациентки с наследственной гипергомоцистеинемией, с наличием полиморфного варианта фермента метилентетрагидрофолатредуктазы МТНFR.

В группу сравнения были отнесены 66 женщин с референсными значениями гомоцистеина ($5,23 \pm 0,18$ мкмол/л), беременность которых закончилась рождением здоровых детей.

Оценку значимости изучаемым факторам риска давали с помощью вероятностного метода – отношения шансов (ОШ), с использованием статистической программы Medcalc. 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.

Собственные результаты и обсуждение

По результатам исследования, проведенного методом сплошной выборки, встречаемость гипергомоцистеинемии среди беременных Алтайского края составила 14,1 %, что превышало общепопуляционный показатель в 2–2,8 раза. Частота гипергомоцистеинемии в популяции, по данным S. G. Lamarre, A. M. Molloy (2011), достигает 5–7 %. Сведений о частоте гипергомоцистеинемии среди беременных в литературных источниках нет, поэтому сравнительная оценка полученных данных не проводилась. Средний уровень гомоцистеина составил $15,2 \pm 0,37$ мкмоль/л, что по классификации З. С. Баркагана (2002) расценивается как гипергомоцистеинемия умеренной степени. У остальных 85,9 % беременных уровень гомоцистеина был в пределах референсных значений ($5,9 \pm 0,25$ мкмоль/л), соответствующих сроку гестации.

Ретроспективный анализ врожденных пороков плода выявил, что за период с 2006 по 2010 г. на базе Краевого Перинатального центра было 380 прерываний беременностей по поводу аномалий развития плода, удельный вес пороков, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, в общей структуре составил 24,5 %. Преимущественно наблюдались дефекты формирования нервной трубки (92,5 %), которые практически в половине случаев (46,2 %), сочетались с пороками развития других систем органов: атрезия и стеноз тонкого и толстого кишечника, агенезией почек, костными деформациями, орофасциальными дефектами и пороками сердца. Реализация фетотоксического воздействия гомоцистеина на плод обусловлена нарушением миграции эпителия и производных эктодермы, нарушением метилирования ДНК в периоде формирования систем органов, нервной трубки и лицевого скелета [2]. Причем, у 60,2 % женщин во время данной беременности проводилась фолатная терапия со времени постановки на диспансерный учет, но отсутствие эффективности проведенного лечения обусловлено поздним сроком начала терапии ($11,9 \pm 0,05$ недель), так как критическим периодом для формирования врожденного

порока является срок от 3-х до 6-ти недель беременности, главным образом, для дефектов нервной трубки этот период – 21–28 день гестации.

Расчет значений отношения шансов для факторов риска у женщин с гипергомоцистеинемией выявил, что при приобретенной форме первостепенное значение имел фактор алиментарного дефицита фолатов и витаминов группы В, который в данной группе наблюдался у преимущественного большинства пациенток (85,7 %), что было в 3,1 раза чаще ($p=0,0001$), чем у женщин с нормальным уровнем гомоцистеина (27,3 %), и проявлялось преобладанием в суточном рационе белков животного происхождения, избыточным поступлением жиров и низким потреблением продуктов, богатых фолиевой кислотой и витаминами группы В. Риски формирования перинатальной патологии в этом случае увеличивались в 10 раз (ОШ=10; 95%, ДИ (2,6-38,3) (табл.1).

Таблица № 1

Распределение факторов риска по степени значимости у женщин с приобретенной гипергомоцистеинемией

Фактор	ОШ	ОШ(0,95CI)	p
Алиментарный дефицит	10,0	2,6-38,3	0,001
Хронические заболевания ЖКТ	9,0	2,5-32,1	0,0001
Патология почек	6,7	1,7-15,6	0,02
Гипертоническая болезнь	6,3	1,6-23,5	0,001
Репродуктивные потери	4,9	1,1-21,3	0,04
Сахарный диабет	4,7	1,3-16,9	0,02
Семейный тромбофилический анамнез	4,7	1,2-17,9	0,03
Заболевания щитовидной железы	4,0	1,1-15,1	0,04
Прием КОК	4,0	1,1-15,1	0,04
Курение	4,0	1,1-15,1	0,04

Примечание: ОШ – показатель отношения шансов фактора риска, ОШ (0,95CI) – доверительный интервал для данного показателя, p – статистическая значимость между показателями сравниваемой группы и женщинами с нормальными значениями гомоцистеина.

Почти такое же значение имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастродуоденит, синдром мальабсорбции), которые встречались в 57,1 % случаев, приводя к нарушению всасывания и усвоения фолатов и

витаминов группы В, увеличивая тем самым вероятность развития аномалий плода в 9 раз (ОШ=9; 95 %, ДИ (2,2-32,1). Заболевания почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит), которые наблюдались у 35,7 % пациенток, способствовали снижению экскреции гомоцистеина и повышению его уровня в плазме крови, тем самым увеличивали риск реализации перинатальной патологии в 6,7 раза (ОШ=6,7; 95 %, ДИ (1,7-15,6). У 42,9 % женщин с приобретенной гипергомоцистеинемией и гипертонической болезнью шансы на формирование порока плода возрастали в 6,3 раза (ОШ=6,7; 95 %, ДИ (1,7-15,6).

Репродуктивные потери в анамнезе у женщин с приобретенной формой гипергомоцистеинемии почти в 5 раз (ОШ=4,9; 95%, ДИ (1,1-21,3) увеличивали шансы на формирование перинатальной патологии.

Одинаковую значимость в качестве прогностических критериев в группе с приобретенной формой имели сахарный диабет (ОШ=4,7; 95%, ДИ (1,3-16,9) и наличие в анамнезе ранних тромбозов у родственников (ОШ=4,7; 95%, ДИ (1,22-17,9), при выявлении этих факторов шансы реализации эмбриотоксического эффекта гомоцистеина повышались более чем в 4,7 раза.

Равнозначными в плане прогноза были заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) и такие факторы образа жизни, как использование комбинированных оральных контрацептивов (более полугода) и курение, которые приводят к снижению активности ферментов фолатного цикла, повышая вероятность формирования перинатальной патологии в 4 раза (ОШ=4,0; 95 %, ДИ (1,1-15,1).

Ранжирование факторов риска при наследственной гипергомоцистеинемии установило, что наиболее значимым при данной форме было наличие в анамнезе репродуктивных потерь, которые были установлены у 43,4% женщин, в этом случае риск перинатальной патологии увеличивалась в 8,7 раза (ОШ=8,7, 95%, ДИ(2,9-25,1) (табл.2).

Таблица № 2

Распределение факторов риска по степени значимости у женщин с наследственной гипергомоцистеинемией

Фактор	ОШ	ОШ (0,95СI)	p
Репродуктивные потери	8,7	2,9-25,1	0,0001
Прием КОК	6,0	2,4-14,9	0,0001
Семейный тромбофилический анамнез	5,5	2,1-14,4	0,001
Курение	5,5	2,2-13,9	0,0002
Хронические заболевания ЖКТ	5,2	2,2-12,1	0,0001

Патология почек	5,2	1,7-15,6	0,003
Алиментарный дефицит	5,1	1,8-14,2	0,006
Патология щитовидной железы	3,7	1,5-9,5	0,006
Гипертоническая болезнь	3,3	1,2-8,9	0,017
Сахарный диабет	2,7	1,1-6,8	0,03

Примечание: ОШ – показатель отношения шансов фактора риска, ОШ (0,95CI) – доверительный интервал для данного показателя, р – статистическая значимость между показателями сравниваемой группы и женщинами с нормальными значениями гомоцистеина.

Практически половина пациенток (45,3 %) с наследственной формой гипергомоцистеинемии использовала в качестве контрацепции гормональные препараты, которые повышали вероятность формирования порока плода в 6 раз (ОШ=6; 95 %, ДИ (2,4-14,9)).

Показательным в качестве прогностического критерия для женщин с наследственной гипергомоцистеинемией был тромбофилический анамнез близких родственников (ОШ=5,5; 95 %, ДИ (2,1-14,4), у которых статистически значимо чаще (39,6 %; $p < 0,05$), в сравнении с родственниками женщин с референсными значениями гомоцистеина (10,6 %), наблюдались эпизоды острого нарушения кровообращения. Такую же значимость имели вредные привычки (выкуривание до 20 сигарет в день), которые увеличивали риск развития аномалий плода в 5,5 раза (ОШ=5,5; 95 %, ДИ(2,2-13,9)).

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ=5,2; 95 %, ДИ (2,2-12,1)) и почек (ОШ=5,2; 95%, ДИ (1,7-15,6)), которые являлись наиболее существенными в плане прогноза у женщин с приобретенной гипергомоцистеинемией, при наследственной форме были менее значимы и увеличивали вероятность формирования порока плода в 5,2 раза. Фактор алиментарного дефицита, который также выступал основным прогностическим критерием при приобретенной форме, у женщин с наследственной гипергомоцистеинемией повышал риск перинатальной патологии в 5,1 раза (ОШ=5,2; 95 %, ДИ (2,2-12,1)).

Наименее значимой для прогноза перинатальной патологии при наследственной форме гипергомоцистеинемии была патология щитовидной железы, которая увеличивала риски реализации порока в 3,7 раза (ОШ=3,7; 95 %, ДИ (1,5-9,5)). У пациенток с гипертонической болезнью шансы формирования порока плода увеличивались в 3,3 раза (ОШ=3,3; 95 %, ДИ (1,2-8,9)), при сахарном диабете в 2,7 раза (ОШ=2,7; 95 %, ДИ (1,1-6,8)).

Таким образом, ранжирование факторов риска по степени их значимости установило, что прогноз приобретенной формы гипергомоцистеинемии увеличивается у женщин при наличии алиментарного дефицита фолатов и витаминов группы В, с хроническими

заболеваниями желудочно-кишечного тракта и патологией почек. Наследственную форму гипергомоцистеинемии необходимо исключать при наличии отягощенного акушерского и тромбофилического анамнеза родственников, при длительном использовании комбинированных оральных контрацептивов и курении. Данным пациенткам необходимо исследование уровня гомоцистеина и проведение фолатной терапии в сочетании с витаминами группы В с прегравидарного этапа.

Список литературы

1. Баркаган, З. С. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий / З. С. Баркаган, Л. П. Цывкина, Г. И. Костюченко, А. П. Момот // Бюл. СО РАМН. – 2002. – № 2 (104). – С. 51-55.
2. Рекомендательные уровни потребления пищевых и биологически активных веществ : метод. рекомендации МР 2.3.1.1915-04 (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 02.07.2004) / ГУ НИИ питания; ММА им. И.М.Сеченова Росздрава; Институт медико-биологических проблем РАН и др. – М., 2004. – 42 с.
3. Baydas, G. Melatonin prevents gestational hyperhomocysteinemia-associated alterations in neurobehavioral developments in rats / G. Baydas, S. T. Koz, M. Tuzcu, V. S. Nedzvetsky // J. Pineal Res. – 2008. – Vol. 44, N 2. – P. 181-188.
4. Botto, L. D. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? / L. D. Botto, A. Lisi, E. Robert-Gnansia et al. // BMJ. – 2005. – Vol. 330, N 7491. – P. 571.
5. Bower, C. Mandatory fortification of flour with folic acid to prevent neural-tube defects / C. Bower // Womens Health. – 2007. – Vol.3, № 3. – P.309-314.
6. Kovac, M. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism / M. Kovac, G. Mitic, Z. Mikovic et al. // Gynecol Obstet Invest. – 2010. – Vol. 69, N 4. – P. 233-238.
7. Kronenberg, G. Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease / G. Kronenberg, M. Colla, M. Endres // Curr Mol. Med. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P.315-323.
8. van Mil N. H. Teratogenicity and underlying mechanisms of homocysteine in animal models: a review / N.H. van Mil, A. M. Oosterbaan, R. P. Steegers-Theunissen // Reprod Toxicol. – 2010. - Vol. 30, N 4. – P. 520-531.

Рецензенты:

Фадеева Н. И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

Игитова М. Б., д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.