

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА КРОВИ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Чулков В.С.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, Челябинск, ул. Воровского, 64) e-mail: vschulkov@rambler.ru

Проведена оценка изменений уровня гомоцистеина крови и его прогностической значимости у 300 беременных с различными формами артериальной гипертензии (хроническая артериальная гипертензия, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии). Показано, что при хронической артериальной гипертензии уровень гомоцистеина оказался наиболее высоким в I триместре беременности, а при преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии – во II и III триместрах беременности по сравнению с контрольной группой. Уровень гомоцистеина крови в III триместре беременности выше 5,8 мкмоль/л ассоциирован с развитием преэклампсии. Оценка уровня гомоцистеина у беременных с различными формами артериальной гипертензии позволяет его использовать как маркер эндотелиальной дисфункции, а также как прогностический показатель развития акушерских осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, гомоцистеин, эндотелиальная дисфункция

PLASMA HOMOCYSTEINE LEVELS AND ITS PROGNOSTIC VALUE IN DIFFERENT FORMS OF HYPERTENSION DURING PREGNANCY

Chulkov V.S.

Chelyabinsk, South Ural State Medical University, e-mail: vschulkov@rambler.ru

We presented evaluation of changes plasma homocysteine levels and its prognostic value in 300 pregnant women with different forms of hypertension (chronic hypertension, gestational hypertension, pre-eclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension). It was shown that the highest homocysteine level in the 1-st trimester of pregnancy was in women with chronic hypertension, in the 2-nd and 3-rd trimester of pregnancy – in women with pre-eclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension compared with the control group. Plasma homocysteine level in the 3-rd trimester higher 5.8 $\mu\text{mol/L}$ was associated with preeclampsia. In pregnant women with different forms of hypertension homocysteine levels can be used as a marker of endothelial dysfunction and as a prognostic index of obstetric complications.

Keywords: hypertension, pregnancy, homocysteine, endothelial dysfunction.

Актуальность. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) остается одной из ведущих причин дефектов нервной трубки (анэнцефалия, менингоцеле и spina bifida), врожденных пороков сердца и дефектов нижних конечностей у плода, а также может оказывать прямое тератогенное и фетотоксическое действие [1, 5]. На более поздних сроках беременности ГГЦ является причиной развития хронической плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, что приводит к снижению генетически детерминированной массы плода и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного [13, 14]. Гомоцистеин (ГЦ) в избыточных концентрациях приводит к угнетению натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия, приводит к электролитным нарушениям, что вызывает вазоконстрикцию и становится существенным элементом

порочного круга, лежащего в основе патогенеза как артериальной гипертензии (АГ), преэклампсии, так и ассоциированных с ней осложнений [4, 5, 11, 14]. Взаимосвязь ГГЦ с осложнениями беременности остается недостаточно изученной. В связи с чем представляется актуальной динамическая оценка уровня ГЦ крови у беременных с различными формами артериальной гипертензии.

Цель. Оценить в динамике по триместрам уровень гомоцистеина крови у беременных с различными формами артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Тип исследования: когортное с проспективной когортой. Источниковой популяцией явились беременные, наблюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МБУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Челябинска за период 2009-2012 гг. Метод выборки: сплошной по мере обращаемости. Критерии включения: беременность до 20 недель (на момент включения в исследования), возраст женщины от 18 до 45 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность, симптоматические артериальные гипертензии, системные заболевания соединительной ткани, ментальные расстройства и психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция.

Ход исследования. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005) [6, 7, 8, 9]. Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, были ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Начальная точка включения в исследование – регистрация артериальной гипертензии при беременности или указание на ее наличие до беременности. Точкой окончания наблюдения являлся период до 12 недель после завершения беременности независимо от ее исхода. Форма АГ (хроническая АГ, гестационная АГ, преэклампсия, преэклампсия на фоне хронической АГ) устанавливалась с Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества (2013) и Федеральными клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2012) [2, 3]. Все беременные с АГ были разделены на 4 группы: группа 1 – с хронической АГ (АГ, диагностированная до наступления беременности или до

20 недели ее развития); группа 2 – с гестационной АГ (АГ, при которой АД повышается после 20-й недели гестации и не сопровождается протеинурией); группа 3 – преэклампсия (определяется по наличию АГ, возникшей после 20-й недели, и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче)); группа 4 – преэклампсия на фоне хронической АГ (диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях появления после 20 недель гестации впервые протеинурии (300 мг белка и более в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии, резкого повышения уровня артериального давления (АД) у тех женщин, у которых до 20 недели беременности АД легко контролировалось, появления признаков полиорганной недостаточности (олигурии, увеличения креатинина, тромбоцитопении, гемолиза, повышения АсАТ, АлАТ)).

Помимо стандартного общеклинического и лабораторно-инструментального обследования всем беременным определялся уровень гомоцистеина крови методом иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра «Biorad» и реактивов Axis-Shield (Норвегия).

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ MedCalc® версия 11.5.0 (2011). Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) с учетом нормального распределения. Для сравнения средних в более чем двух независимых группах применяли критерий Краскелла-Уоллиса. При уровне значимости $p < 0,05$ проводилось попарное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. С целью оценки диагностической значимости уровня ГЦ проводился ROC-анализ. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В исследование включено 300 беременных, которые были разделены на группы: в группу 1 вошли 106 женщин с хронической АГ (ХАГ), в группу 2 – 63 женщины с гестационной АГ (ГАГ), в группу 3 – 10 женщин с преэклампсией (ПЭ), в группу 4 – 21 женщина с преэклампсией на фоне ХАГ; в группу контроля вошли 100 женщин без АГ. Средний возраст в группе 1 составил $31 \pm 4,7$ лет, в группе 2 – $26 \pm 4,4$ лет, в группе 3 – $25 \pm 3,6$ лет, в группе 4 – $30 \pm 5,1$ лет и $26 \pm 4,4$ лет – в контрольной группе ($p_{1,4-2,3,k} < 0,001$).

Уровень гомоцистеина крови определялся в сроки 9-12 недель, 22-24 недели и 32-34 недели (табл. 1).

Таблица 1

Уровни гомоцистеина крови у женщин в различные триместры беременности ($M \pm SD$)

Триместр	Группа 1 ХАГ	Группа 2 ГАГ	Группа 3 ПЭ	Группа 4 ПЭ+ХАГ	Контроль
I	$7,19 \pm 1,18$ *	$6,29 \pm 1,04$	$6,56 \pm 1,19$	$6,54 \pm 1,28$	$6,07 \pm 1,02$

	** (1-2)				
II	6,76 ± 1,26	6,78 ± 1,64	7,27 ± 1,3 * ** (3-1,2)	6,63 ± 1,36	5,99 ± 1,26
III	6,44 ± 1,49	6,65 ± 1,55	10,01 ± 4,0* ** (3-1,2)	8,0 ± 2,0 * ** (4-2,3)	5,59 ± 1,13

Примечание: * - значимость различий при сравнении с контрольной группой (p<0,05), ** - значимость различий при сравнении между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп) (p<0,05).

У беременных с ХАГ отмечался более высокий уровень ГЦ в I триместре по сравнению с группой с ГАГ и контролем, при этом отмечалось снижение его уровня с увеличением срока беременности. Следует помнить, что уровень ГЦ во время физиологической беременности на 50–60% ниже, чем у небеременных женщин того же возраста и имеет четкую тенденцию к снижению с увеличением ее срока [12]. У женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ отмечались наиболее высокие уровни ГЦ, особенно во II и III триместрах беременности и отсутствие его снижения с увеличением срока гестации в сравнении с группами с ХАГ, ГАГ и контролем.

С целью оценки прогностической значимости гипергомоцистеинемии нами применялся ROC-анализ (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическое значение гипергомоцистеинемии в различные триместры беременности в отношении акушерских осложнений у беременных с артериальной гипертензией по результатам ROC-анализа

Характеристика	Точка cut-off	Чувствительность (%) 95% ДИ	Специфичность (%) 95% ДИ	+LR*	-LR**	AUC*** 95% ДИ	p
Преэклампсия	ГЦ > 5,8 мкмоль/л III триместр	100 (59-100)	53,3 (41,4-64,9)	2,14	0	0,72 (0,61-0,81)	<0,001
Синдром задержки развития плода	ГЦ > 6,5 мкмоль/л III триместр	66,7 (22,3-95,7)	67,1 (55,4-77,5)	2,03	0,5	0,66 (0,55-0,76)	0,23
Хроническая плацентарная недостаточность	ГЦ > 8,2 мкмоль/л III триместр	25 (12,7-41,2)	95,7 (85,5-99,5)	5,88	0,78	0,61 (0,5-0,71)	0,07

Примечание: – * +LR – положительное отношение правдоподобия; * -LR – отрицательное отношение правдоподобия; ***AUC – площадь под ROC-кривой.

Результаты ROC-анализа показали, что критическими значениями ГЦ крови в III триместре беременности, ассоциированными с акушерскими осложнениями, оказались: для преэклампсии – уровень выше 5,8 мкмоль/л, для синдрома задержки развития плода – выше 6,5 мкмоль/л, а для хронической плацентарной недостаточности – выше 8,2 мкмоль/л.

Таким образом, оценка уровня гомоцистеина у беременных с различными формами АГ позволяет использовать данный показатель, с одной стороны, как маркер эндотелиальной дисфункции, а с другой стороны – как прогностический показатель развития акушерских осложнений [1, 4, 5, 10, 11].

Выводы. 1. При хронической артериальной гипертензии выявляется наиболее высокий уровень гомоцистеина крови в I триместре беременности. 2. При преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии более высокие показатели гомоцистеина крови обнаружены во II и III триместрах беременности. 3. Уровень гомоцистеина крови в III триместре беременности выше 5,8 мкмоль/л ассоциируется с развитием преэклампсии. 4. Оценка уровня гомоцистеина у беременных с различными формами артериальной гипертензии позволяет его использовать как маркер эндотелиальной дисфункции, а также как прогностический показатель развития акушерских осложнений.

Список литературы

1. Вереина Н.К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией: автореф. дис.. д-ра мед. наук. – Челябинск, 2012. – 46 с.
2. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол. – ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. Кулакова». Минздравсоцразвития России. Институт Здоровья семьи. Проект «Мать и дитя». – М., 2012. – 44 с.
3. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. - Российский кардиологический журнал. – 2013. - № 4 (102), приложение 1. – С. 1-40.
4. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных // Акушерство и гинекология. – 2013. - №10. – С. 33-39.
5. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 220 с.
6. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 266 “Правила клинической практики в Российской Федерации”.

8. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции // Гинекология. – 2013. – Т. 15. - № 3. – С. 70-74.
9. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964, с дальнейшими принятыми изменениями.
10. Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма С-677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с хронической артериальной гипертензией у беременных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. - № 1. – С. 41-44.
11. Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №4. – С. 379-383.
12. Shmeleva V.M., Kapustin S.I., Alabieva E.A. et al. Prevalence of thrombophilia in women with pregnancy loss and gestational outcome in women with diagnosed thrombophilia following antithrombotic therapy // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5 (2). – W592.
13. Van der Molen E.F., Arends G.E., Nelen W.L. et al. A common mutation in the 5-, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182 (5). – P. 1258-1263.
14. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71 (4). – P. 962-968.

Рецензенты:

Вереина Н.К., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Абрамовских О.С., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии вирусологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Челябинск.