

УДК 618.33:616.153-055.26

Н. А. Гайструк, *д-р мед. наук, проф.*,
М. В. Надеждін,
Т. В. Супрунова, *канд. мед. наук, доц.*

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (огляд літератури)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Один з найважливіших напрямів сучасної медицини — антенатальна охорона плода та новонародженої дитини [1–3; 16].

За даними статистичного аналізу МОЗ України, одне з чільних місць у структурі причин захворюваності та смертності дітей останніми роками посідає внутрішньоматкова гіпоксія (дистрес) плода [1; 3; 4; 7; 17], тому антенатальна діагностика та профілактика цієї патології є однією з актуальних проблем перинатальної медицини.

Гіпоксія фетоплацентарного комплексу призводить до перебудови плацентарного бар'єра, зриву компенсаторних механізмів захисту [1; 3; 4; 13; 17]. На думку деяких дослідників [3; 4; 7; 13], зміни центральної та матково-плацентарної гемодинаміки можуть бути зумовлені різною патологією, зокрема преєклампсією. Преєклампсія, яка характеризується розвитком гіповолемії, генералізованого судинного спазму та перфузійно-інфузійною недостатністю, у тому числі в плаценті, сприяє виникненню плацентарної недостатності та дистресу плода [3; 4; 7; 12; 13].

За даними літератури [3; 17], патогенез дистресу плода характеризується хронічною недостатністю кисню й асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори — вазодилататори та іншими метаболічними розладами у фетоплацентарній системі. Наведені патогенетичні механізми призводять до перикисного окиснення ліпідів, однак активні форми кисню можуть викликати окисну деструкцію не лише ліпідів, а й білків.

Відповідно до сучасних уявлень [5–9], причиною розвитку генералізованої мікроангіопатії у другій половині вагітності, яка проявляється пізнім гестозом, є підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) — продукту перетворення метіоніну, який бере участь у синтезі білків та білковому обміні [11].

Гомоцистеїн — це природна амінокислота, проміжний продукт метаболізму метіоніну — одна з восьми незамінних амінокислот [1]. Існує кілька шляхів біотрансформації ГЦ в ор-

ганізмі людини. Він може реметилюватися за участі ферменту гомоцистеїн-метил-трансферази у метіонін (як донор метильної групи виступає бетаїн) або перетворюватися на метіонін під впливом метіонін-синтетази, де коферментом виступає вітамін В₁₂. Оскільки основним джерелом фолатів у даних реакціях будуть харчові продукти, цей шлях реметилування стає заблокованим при недостатності вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти в раціоні. Також ГЦ разом із серином трансформується цистатіонін-бета-синтетазою у цистатіонін, а відтак надалі метаболізується у цистеїн. Оскільки така гама ферментів відповідає за біотрансформацію амінокислот, то і злам у вигляді мутацій на одній із цих ланок призводить до збою роботи всієї системи. Генетичні мутації можуть викликати спадкові тромбофілії та гіпергомоцистеїнемію. Рівень ГЦ у плазмі крові натщесерце в нормі становить 5–15 мкмоль/л. Концентрація ГЦ 15–30 мкмоль/л указує на помірну гіпергомоцистеїнемію, 30–100 мкмоль/л — середню, більше 100 мкмоль/л — вираже-

ну [18]. Окрім дефіциту вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти та генетичних мутацій, які, безумовно, є основним предиктором розвитку гіпергомоцистеїнемії [3].

Гіпергомоцистеїнемія призводить до ушкодження й активації клітин, які вистеляють кровоносні судини, що значно підвищує ризик утворення тромбів [11; 13; 14; 16–18]. Мікротромби спричиняють порушення мікроциркуляції, що, у свою чергу, призводить до порушення плацентарної та фетоплацентарного кровотоку, розвитку фетоплацентарної недостатності та внутрішньоутробної гіпоксії [11; 18].

Причиною гіпергомоцистеїнемії можуть бути вітамінодефіцитні стани, супровідні захворювання тощо [6].

Центр імунології і репродукції (Москва, Російська Федерація) радить усім жінкам, які планують завагітніти, визначати в крові рівень ГЦ, оскільки доведена його роль у виникненні дефектів нервової трубки (аненцефалії та *spina bifida*).

Підвищенню рівня цієї амінокислоти можуть сприяти:

- спадкові порушення утилізації вітаміну B_{12} ;

- декомпенсація функцій нирок (зниження кліренсу ГЦ нирками);

- дефіцит тиреоїдних гормонів (гіпотиреоз);

- алкоголізм;

- медикаменти (протисудомні препарати, метилпреднізолон, теофілін, естрогенвмісні гормональні контрацептиви, діуретики);

- надмірне споживання кави;
- паління;

- вік (рівень зростає з віком).

Згідно із сучасними уявленнями про гіпертонічну хворобу, гіпертензія зумовлена первинними порушеннями кіркової і підкіркової регуляції вазомо-

торної системи в результаті розладу вищої нервової діяльності з подальшим залученням у патогенетичний механізм гуморальних чинників [6]. Сьогодні загальноприйнята роль порушення взаємодії пресорних і депресорних чинників у розвитку артеріальної гіпертензії [6]. Важливим напрямом у вивченні даної проблеми є оцінка впливу біогенних технологій клітинної та тканинної терапії на стан фетоплацентарного комплексу й терапії плацентарної недостатності в разі гіпертензивних розладів [15].

Нині загальновідомо, що у виникненні артеріальної гіпертензії відіграє роль порушення обміну ГЦ і ліпідів, яке наростає з віком. Існує достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ і ліпідів у крові з нестачею вітамінів у розвитку гіпертонічної хвороби (особливо рибофлавіну — у 80 % випадків, вітаміну B_{12} — у 81 % випадків). Полівітаміну недостатність виявляють у 83 % хворих на гіпертонічну хворобу, саме серед них реєструють велику кількість пацієнтів з підвищеним рівнем ГЦ і порушенням обміну ліпідів [2; 4].

Гіпергомоцистеїнемія — незалежний фактор виникнення атеросклерозу в осіб з підвищеним рівнем цієї амінокислоти. Підвищення рівня ГЦ усього на 2,5 мкмоль/л збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда на 10 %, інсульту — на 20 % [1; 11]. Підвищений рівень ГЦ виявляється серйозним предиктором смертності людей з попередніми серцево-судинними захворюваннями та іншими факторами ризику [19]. Гальмуючи роботу протизгортальної системи, гомотистеїнемія є однією з ланок патогенезу ранньої тромбоваскулярної хвороби. За її наявності збільшується ризик розвитку тромбозів глибоких вен [15].

Крім того, у літературних джерелах [12; 17] є дані про те, що ГЦ підвищує агрегаційні й адгезивні властивості тромбоцитів, порушує функцію тканинного активатора плазміногену, блокуючи його зв'язування з ендотеліоцитами, збільшує спорідненість ліпопротеїну з фібрином, а також пригнічує функцію природних антикоагулянтів, таких як антитромбін III і протеїн C, підвищуючи активність тромбіну. Стимулює ГЦ і деякі фактори згортання — V (за рахунок ГЦ-індукованого ушкодження ендотелію), X і XII [5].

В умовах гіпергомоцистеїнемії знижується синтез простагліцину, а також посилюється ріст артеріальних гладком'язових клітин [15].

Підвищений рівень ГЦ є вкрай небезпечним, саме тому існує необхідність превентивної діагностики даної патології у осіб з обтяженим сімейним анамнезом за серцево-судинною патологією та у жінок, які планують вагітність.

В акушерській практиці прововане ГЦ мікротромбоутворення стає пусковим механізмом розвитку порушень інвазії трофобласта в ендометрії, плацентарної та фетоплацентарного кровообігу, що може стати причиною репродуктивної недостатності, невиношування вагітності та безплідності в результаті дефектів імплантації зародка [1–3; 5; 8–10; 14; 16–18]. На більш пізніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія спричинює розвиток дистресу плода, хронічну фетоплацентарну недостатність і затримку внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) [6; 17; 18]. Це призводить до народження дітей з низькою масою тіла та зниження функціональних резервів усіх органів і систем новонародженого, розвитку цілої низки

ускладнень у неонатальному періоді.

Гіпергомоцистеїнемія, впливаючи на судинне русло та згортальну активність системи крові, може бути однією з причин розвитку генералізованої мікроангіопатії у другій половині вагітності, що проявляється пізнім гестозом у вигляді прееклампсії та екклампсії [3; 17]. Для вагітних із гіпергомоцистеїнемією є характерним розвиток некерованих станів, які можуть призводити до передчасного переривання вагітності за медичними показаннями [14]. Народження незрілого недоношеного немовляти в таких випадках супроводжується високою дитячою летальністю та великим відсотком неонатальних ускладнень. Крім того, не можна виключати й прямого токсичного впливу підвищеного рівня ГЦ на нервову систему плода, оскільки він здатний вільно проходити через плаценту, чинити тератогенний і фетотоксичний вплив. Слід пам'ятати, що гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних автоімунних реакцій і на сучасному етапі розглядається як одна з причин антифосфоліпідного синдрому [6].

За останнє десятиліття збільшилася частота екстрагенітальної та вродженої патологій, знижується народжуваність [5]. Залишається високою перинатальна захворюваність (46,3–78 %), що зумовлена ускладненням вагітності гіпергомоцистеїнемією та народженням функціонально незрілої дитини із затримкою розвитку в разі передчасних пологів [6]. Значно збільшилася кількість акушерської патології, яка сприяє розвитку дистресу та гіпотрофії плода, становлячи 34 % щодо нормальних пологів [2; 11].

У структурі екстрагенітальних захворювань у вагітних збільшилася частота гіпертензивних розладів (до 28 % щодо кількості нормальних пологів) [3].

Гіпертензивні розлади під час вагітності сприяють розвитку тяжких ускладнень вагітності й пологів: невиношуванню, гестозу, гіпотрофії та дистресу плода, мертвонародженню [3; 19].

Залишається високою перинатальна смертність (22–67 ‰) у разі ускладнень вагітності гіпергомоцистеїнемією [2; 5; 6; 14]. За даними дослідників [17], із підвищенням рівня гомоцистеїну у крові збільшується кількість ускладнень під час вагітності втричі, а кількість репродуктивних втрат — удвічі.

Особливого значення набуває розроблення ефективних методів профілактики і патогенетично обґрунтованої терапії дистресу плода у вагітних із гіпергомоцистеїнемією [8–10].

Ретельне дослідження факторів ризику акушерської патології на фоні гіпергомоцистеїнемії, аналіз перебігу вагітності, вивчення стану системи гемостазу дозволить більш раціонально підходити до діагностики, прогнозування, профілактики та лікування акушерської патології та запобігати репродуктивним втратам.

Вплив гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромботичних порушень на розвиток різноманітних ускладнень перебігу гестаційного періоду: невиношування вагітності, прееклампсії, передчасного відшарування плаценти, ЗВУР плода — питання, що залишаються сьогодні надзвичайно актуальними й стали предметом вивчення в багатьох сучасних наукових дослідженнях [2; 5; 8–10; 12–14; 17].

ЛІТЕРАТУРА

1. Айрапетов Д. Иммуногенетическая причина ранних репродуктивных потерь / Д. Айрапетов, И. Ордиянц // Врач. – 2011. – № 1. – С. 39–40.
2. Вартанова А. О. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом / А. О. Вартанова, А. П. Кириушков, А. А. Довлатян // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 8–11.
3. Гайструк Н. А. Антенатальная охрана плода у беременных с гипертензивными расстройствами (патогенез, диагностика, прогнозирование и лечение) : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н. А. Гайструк. – Винница, 2006. – 210 с.
4. Гайструк Н. А. Внутрішньоутробна затримка розвитку плода у вагітних з гіпертензивним синдромом / Н. А. Гайструк, А. Н. Гайструк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2002. – № 2. – С. 430–432.
5. Трифонова Е. А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности (обзор) / Е. А. Трифонова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
6. Гродницкая Е. Э. Роль нарушенный обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненной беременности / Е. Э. Гродницкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 20–24.
7. Двудіт М. П. Визначення білків плаценти для діагностики та прогнозування плацентарної недостатності у вагітних з артеріальною гіпертензією / М. П. Двудіт // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 31–32.
8. Жук С. И. Коррекция гипергомоцистеинемии у беременных с невынашиванием / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 82–84.
9. Жук С. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Жіночий лікар. – 2008. – № 5 (19). – С. 14–17.
10. Жук С. И. Прегравідарна підготовка та патогенетична корекція невиношування вагітності в жінок із гіпергомоцистеїнемією та гестагенною недостатністю / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Здоровье женщины. – 2009. – № 1 (37). – С. 127–131.
11. Жукова В. Б. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми / В. Б. Жукова,

Ю. В. Протасов, І. І. Зелена // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 87–92.

12. Кобчикова А. В. Исследование уровня гомоцистеина и показателей наследственной тромбофилии у беременных с гестозом / А. В. Кобчикова, А. В. Арутюнян, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 21–26.

13. Мерцалова О. В. Допплерометрична оцінка кровообігу в системі мати–плацента–плід у діагностичі гіпоксичних уражень ЦНС плода у вагітних високого ризику / О. В. Мерцалова // Український радіологічний журнал. – 2000. – № 8. – С. 142–145.

14. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 90–94.

15. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца / Е. В. Соболева // Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 5. – С. 340–343.

16. Чечуга С. Б. Ассоциация гипергомоцистеинемии с невынашиванием беременности / С. Б. Чечуга // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, ч. 3. – С. 269–272.

17. Чечуга С. Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. Б. Чечуга. – Вінниця, 2009. – 32 с.

18. Homocysteine as a risk for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Diseases Risk Factors (KIHDF) / J. K. Virtanen, S. Voutilainen, G. Alfthan [et al.] // Study. J. Intl. Med. – Vol. 257, N 3. – P. 255–262.

19. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a metaanalysis // JAMA. – 2002. – Vol. 288, N 16. – P. 2015–2022.

Надійшла 25.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Зелінський

УДК 618.33:616.153-055.26

Н. А. Гайструк, М. В. Надеждін, Т. В. Супрунова

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одним з найважливіших напрямів сучасної медицини є антенатальна охорона плода та новонародженої дитини.

За даними літератури, патогенез дистресу плода характеризується хронічною недостатністю кисню й асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори — вазодилататори та іншими метаболічними розладами в фетоплацентарній системі.

За останнє десятиліття збільшилася частота екстрагенітальної та вродженої патологій, знижується народжуваність. Залишаються високими перинатальна захворюваність (46,3–78 %), що зумовлена ускладненням вагітності гіпергомоцистеїнемією, та народження функціонально незрілої дитини із затримкою розвитку в разі передчасних пологів.

Усе це диктує необхідність поглибленого вивчення стану гемодинаміки в системі мати–плацента–плід, патогенезу, клініки, діагностики дистресу плода в разі гіпертензивних розладів у вагітних і подальшого вдосконалення методів раціонального ведення вагітності, пологів й антенатальної охорони плода в таких випадках.

Ключові слова: дистрес плода, вагітні, гіпергомоцистеїнемія, охорона плода.

UDC 618.33:616.153-055.26

N. A. Gaystruk, M. V. Nadezhdin, T. V. Suprunova

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF FETAL DISTRESS IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA (REVIEW)

One of the most important areas of modern medicine is the antenatal protection of the fetus and newborn child.

According to the literature, the pathogenesis of fetal distress characterize chronic lack of oxygen and is associated with the activation of oxidative modification of proteins and lipids, an imbalance in the system of vasoconstrictors — vasodilators and other metabolic disorders in fetoplacental system.

Over the past decade has increased the frequency of extra-genital and congenital abnormalities, reduced fertility. It remains a high perinatal morbidity (46.3–78,00 %), due to a complication of pregnancy hyperhomocysteinemia and narodzhennaya functionally immature child with developmental delay in the case of premature birth.

All this dictates the need for in-depth study of the state of hemodynamics in the mother-placenta-fetus, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis of fetal distress when hyperhomocysteinemia in pregnancy, and further improve the management practices of pregnancy, childbirth and antenatal protection of the fetus in such cases.

Key words: fetal distress, pregnant, hyperhomocysteinemia, protection of fetus.