

УДК: 618.333.618.291-02:577.

Гіпергомоцистеїнемія як основний предиктор виникнення антенатальної загибелі плода

Н.М. Гичка, А.С. Котенок

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлено предиктори прогнозування антенатальної загибелі плода, їхнє патогенетичне обґрунтування та можливі ускладнення вагітності при гіпергомоцистеїнемії.

Мета дослідження: пошук прогностичних маркерів та критеріїв виникнення антенатальної загибелі плода для оптимізації ведення вагітності та пологів з усуненням негативних перинатальних наслідків у групі вагітних високого ризику розвитку антенатальної загибелі плода.

Матеріали та методи. У період з 2013 до 2018 р. проведено комплексне обстеження 244 вагітних. Контрольна група – 151 вагітна з неускладненим перебігом гестаційного періоду, без наявності екстрагенітальної патології та ускладнень під час вагітності. В основну групу увійшли 93 пацієнтки з ускладненим перебігом вагітності, у яких виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин та високі значення гомотеїну.

Результати. У жінок групи високого ризику виникнення антенатальної загибелі плода відзначали збільшення протромбінового індексу та вмісту РФМК, що становить ризик виникнення тромбоемболії та розвитку хронічного ДВС-синдрому. Одним з найчастіших ускладнень вагітності в основній групі стали передчасні пологи.

Заключення. Установлено пряму залежність впливу порушень системи гемостазу на перебіг вагітності і тактику розродження у жінок групи високого ризику розвитку антенатальної загибелі плода. Доведено факт, що вагітність на тлі гіпергомоцистеїнемії ускладнюється виникненням пізнього гестозу та хронічної плацентарної дисфункції на тлі загострення екстрагенітальної патології.

Ключові слова: предиктори, антенатальна загибель плода, гіпергомоцистеїнемія, дистрес плода.

Hyperhomocysteinemia as the main predictor of the occurrence of antenatal fetal death

N.M. Hychka, A.S. Kotenok

This article presents the main markers of prediction of antenatal fetal death, their pathogenetic justification and possible complications of pregnancy with hyperhomocysteinemia.

The objective: search for prognostic markers and criteria for the occurrence of antenatal fetal death to optimize the course of pregnancy and childbirth with the elimination of negative perinatal outcomes in high-risk groups for the development of antenatal fetal death.

Materials and methods. From 2013 to 2018, we provided a comprehensive survey of 244 pregnant women was carried out, which, depending on the characteristics of the course of pregnancy and childbirth, was divided into groups. The control group included 151 pregnant women with uncomplicated gestational periods, without the presence of extragenital pathology of complications during pregnancy. The main group included 93 patients with a complicated pregnancy, in which violations of the fetal-placental relationship were found, and high homocysteine values.

Results. There was an increase in the prothrombin index and the content of RFMC, which poses a risk of thrombosis and the development of chronic DIC in women at high risk for antenatal death. One of the most frequent pregnancy complications in the main groups was preterm delivery.

Conclusions. The direct dependence of the influence of disorders of the hemostasis system on the course of pregnancy and tactics of delivery in women from the group of high risk of antenatal fetal death has been established. The fact that the course of pregnancy on the background of hyperhomocysteinemia is proved to be complicated by the occurrence of late gestosis and chronic placental dysfunction on the background of exacerbation of extragenital pathology.

Key words: predictors, antenatal fetal death, hyperhomocysteinemia, fetal distress.

Гипергомоцистеинемия как основной предиктор возникновения антенатальной гибели плода

Н.М. Гичка, А.С. Котенок

В статье представлены основные предикторы прогнозирования антенатальной гибели плода, их патогенетическое обоснование и возможные осложнения беременности при гипергомоцистеинемии.

Цель исследования: поиск прогностических маркеров и критериев возникновения антенатальной гибели плода для оптимизации ведения беременности и родов с устранением негативных перинатальных исходов в группе беременных высокого риска развития антенатальной гибели плода.

Материалы и методы. В период с 2013 по 2018 г. было проведено комплексное обследование 244 беременных, которые в зависимости от особенностей течения беременности и родов были распределены на группы. В контрольную группу вошли 151 беременная с неосложненным течением гестационного периода, без наличия экстрагенитальной патологии. В основную группу вошли 93 пациентки с осложненным течением беременности, у которых выявлены нарушения плодно-плацентарных взаимоотношений и высокие значения гомотеина.

Результаты. У женщин группы высокого риска возникновения антенатальной гибели плода отмечалось увеличение протромбинового индекса и содержания РФМК, что составляет риск тромбообразования и развития хронического ДВС-синдрома. Одним из самых частых осложнений беременности в основной группе были преждевременные роды.

Заключение. Установлена прямая зависимость влияния нарушений системы гемостаза на протекание беременности и тактику родоразрешения у женщин из группы высокого риска развития антенатальной гибели плода. Доказан факт, что течение беременности на фоне гипергомоцистеинемии осложняется возникновением позднего гестоза и хронической плацентарной дисфункции на фоне обострения экстрагенитальной патологии.

Ключевые слова: предикторы, антенатальная гибель плода, гипергомоцистеинемия, дистресс плода.

Сьогодні проблема перинатальної смертності має світове значення. Антенатальні втрати, що входять до складу перинатальної смертності, неоднозначні за етіологією та патогенезом і вимагають подальшого вивчення та розроблення заходів щодо їхнього попередження.

Причин даної патології жіночої репродуктивної системи багато, і значну частку в ній займають порушення гемостазу та імунітету. Гіперкоагуляційні зміни в системі кровообігу можуть виникати внаслідок гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Підвищення рівня гомоцистеїну під час вагітності призводить до таких ускладнень, як:

- антенатальна загибель плода,
- гестози,
- плацентарна дисфункція,
- затримка розвитку плода,
- звичне невиношування [2].

Гомоцистеїн – це сірковмісна кислота, що є продуктом розпаду іншої амінокислоти – метіоніну, яка надходить до організму з продуктами тваринного походження (м'ясом, молоком, яйцями тощо). Якщо немає генетичних порушень, у здорових людей рівень гомоцистеїну у плазмі крові сягає 5–15 моль/л. Такий рівень підтримується в нормі перетворенням гомоцистеїну на іншу амінокислоту – цистатіонін. Головні ферменти метаболізму гомоцистеїну – метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), цистатіон- β -синтезаза (CBS) та метіонінсинтаза (MTR) [1].

Якщо у генах цих ферментів відбувається мутація, то вони не здатні повноцінно виконувати свою роботу. Так, у людей, які успадкували мутацію rs1801133 у гені MTHFR від обох батьків, фермент працює лише на 30% своєї активності. За неналежної роботи генів та ферментів рівень гомоцистеїну у плазмі крові може сягати 100 моль/л.

Для перетворення і виведення гомоцистеїну необхідні ферменти з коферментами у формі вітамінів B₁₂, B₆, фолієвої кислоти.

Пошкодження клітин при дефіциті фолатів настає у результаті:

- вільнорадикального та перекисного окиснення ліпідів,
- зниження синтезу ендотелієм релаксуювального фактора та оксиду азоту (NO),
- посиленого вивільнення фактора Віллебрандта,
- пригнічення ферментів антиоксидантної системи,
- порушення синтезу нуклеотидів та підвищення рівня гомоцистеїну.

Пошкодження ендотелію та проліферація гладком'язових клітин із оголенням колагену середньої оболонки стінки судини призводить до змін мікроциркуляції у міжворсинчастому просторі, спазму спіральних артерій, що, у свою чергу, є основною патогенетичною ланкою виникнення завмерлої вагітності, або у подальшому – антенатальної загибелі плода [3].

Ще одним з основних предикторів антенатальної загибелі плода є інфекційний фактор. Більш ніж 130 видів бактерій можуть спричинювати внутрішньоматкове інфікування, переважна більшість з них – асоційовані з антенатальною загибеллю плода [4]. Наукові дослідження демонструють незначне підвищення частоти антенатальної загибелі плода у жінок з ВІЛ [5]. А ось інфікування жінок такими інфекціями, як краснуха, кір, паротит, вітряна віспа, майже завжди стає причиною антенатальної загибелі плода [6].

Також встановлена дія стресогенних факторів під час зачаття, ембріогенезу та органогенезу, що порушує нормальний ріст плода та часто призводить до перинатальної патології з припиненням його розвитку. Хронічний стрес у вагітної зумовлює загострення соматичної патології, що руйнує систему нормальної подачі поживних речовин до плода. Неприятлива дія на плід визначається характером екстрагенітального захворювання та тяжкістю його перебігу [7].

Мета дослідження: пошук прогностичних маркерів та критеріїв виникнення антенатальної загибелі плода для оптимізації перебігу вагітності та пологів з усуненням негативних перина-

тальних наслідків у групі вагітних високого ризику розвитку антенатальної загибелі плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети у період з 2013 до 2018 р. проведено комплексне обстеження 244 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи.

До контрольної групи увійшли 151 вагітна з неускладненим перебігом гестаційного періоду, без наявності екстрагенітальної патології та ускладнень під час вагітності.

До основної групи увійшли 93 пацієнтки з ускладненим перебігом вагітності, у яких виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин та високі значення гомоцистеїну. Основна група була розподілена на підгрупи:

- I основна підгрупа (n=20) – вагітні, що мали екстрагенітальну патологію, зокрема захворювання щитоподібної залози, хронічні захворювання сечовидільної та серцево-судинної систем;
- II основна підгрупа (n=47) – пацієнтки з пізнім гестозом різного ступеня тяжкості;
- III основна підгрупа (n=26) – вагітні, що мали в анамнезі антенатальну загибель плода.

Визначення рівня гомоцистеїну проводили за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією. Визначення можливого інфекційного агента у виділеннях з пологових шляхів проводили при гістологічному оцінюванні посліду. Фетометрія та доплерометричне дослідження виконували за допомогою апарата Siemens P 500. Визначали модифікований біофізичний профіль плода та показники пульсового індексу в артерії пуповини. Запис кардіотокограми здійснювали на фетальному моніторі Sonicaid Team Care. При цьому брали до уваги значення STV (short term variability), а саме:

- значення STV більше 4,0 бала свідчило про відсутність ознак ацидемії плода,
- 3,5–4,0 бала – про початкові ознаки ацидемії,
- 3,0–3,5 бала – про ацидоз,
- 2,5–3,0 бала – про тяжкий ступінь ацидозу та гіпоксії,
- менше 2,5 бала – про загрозу антенатальної загибелі плода.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення предикторів, що зумовлюють виникнення антенатальної загибелі плода та формування плацентарної дисфункції, було проведено вивчення кореляційних взаємовідносин між маркерами ендотеліальної дисфункції, цитокінового профілю, показниками внутрішньоплацентарної та позаплацентарної гемодинаміки, а також показниками реактивності серцевої діяльності плода у жінок групи високого ризику виникнення антенатальної загибелі плода.

Для поглибленого розуміння взаємовідносин системи гемостазу і ГГЦ та встановлення їхньої ролі у патогенезі акушерських ускладнень було визначено рівень гомоцистеїну у вагітних з групи високого ризику розвитку антенатальної загибелі плода (табл. 1).

До I основної підгрупи увійшли вагітні, що мали екстрагенітальну патологію з плацентарною дисфункцією. До II підгрупи – пацієнтки з пізнім гестозом. До III підгрупи – вагітні, що мали антенатальну загибель плода в анамнезі.

Отримані дані свідчать про виражені зміни кількості гомоцистеїну у всіх пацієнток, що увійшли до основної групи, порівняно з контрольною. У I підгрупі – 17,4±0,4 мкмоль/л, у II підгрупі – 18,0±0,2 мкмоль/л, у III підгрупі – 19,3±0,5 мкмоль/л. Середній рівень гомоцистеїну у вагітних контрольної групи становив 4,9±0,4 мкмоль/л. Високі рівні гомоцистеїну, виявлені у вагітних з пізнім гестозом, та відомою здатністю гомоцистеїну до пошкодження ендотелію судин і посилення патологічної ролі судинного компонента, в розви-

Таблиця 1

Концентрація гомоцистеїну у жінок групи високого ризику

Показник	Основна група			Контрольна група, n=151
	I підгрупа, n=20	II підгрупа, n=47	III підгрупа, n=26	
Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л	17,4±0,4	19,3±0,5	18,0±0,2	4,9±0,4

Примітка. p<0,05 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Розподіл пологів залежно від терміну гестації, n=244

Показник	22–27 тиж	28–32 тиж	33–36 тиж	>37 тиж
Основна група	7	18	44	24
Контрольна група		5	47	99
			p<0,001	p<0,001

Таблиця 3

Характеристика стану новонароджених від жінок із гіпергомоцистеїнемією, n=244

Показник	Задовільний стан	Асфіксія середнього ступеня	Асфіксія тяжкого ступеня	Аntenатальна загибель плода
Основна група, n=93	33	32	24	4
Контрольна група, n=151	126	22	3	0

тку різних хвороб можуть свідчити про участь гіпергомоцистеїнемії в патогенезі пізнього гестозу.

При подальшому вивченні лабораторних показників гемостазу взято до уваги показники згортання крові, а саме – концентрація фібриногену та кількість тромбоцитів. Виявлено, що у пацієнок, які мали пізній гестоз, показники фібриногену збільшені в 1,7 разу щодо контрольної групи, а рівень тромбоцитів значно знижений. Відзначено збільшення протромбінового індексу (ПТІ) та вмісту РФМК, що становить ризик тромбоемболії та розвитку хронічного ДВЗ-синдрому.

УЗД продемонструвало, що під час гестації у вагітних III основної підгрупи частіше спостерігається низьке прикріплення плаценти – 57,1% випадків (8 жінок) проти 8,8% (3 жінки) у групі контролю (p<0,001). Окрім того, слід зазначити, що лише у 5 (35,7%) вагітних діагностовано відповідність розмірів плода терміну вагітності, а у решти жінок виявлено ознаки ЗВУР, тобто відставання фетометричних показників від гестаційного терміну на 2 тиж і більше.

Комплексна оцінка параметрів біофізичного профілю плода за A. Vintzileos у контрольній групі становила 11,8±0,1 бала, що є нормою, а у вагітних із екстрагенітальною патологією – 6,3±0,2 бала, що свідчить про сумнівний стан плода. При оцінюванні БПП виявлено, що не всі показники змінюються однаково. Максимально змінювались показники нестресового тесту, який відображає реактивність частоти серцевих скорочень, а також рухову активність та тонус плода. Такі тенденції пояснюються різною чутливістю центрів головного мозку плода до кисневого голодування, що зумовлено різною локалізацією й ступенем зрілості мозкових структур.

Під час проведення доплерометричного дослідження в основній групі у більшості випадків спостерігалось поєднання порушень кровотоку у матковій артерії при зростанні систоло-діастолічного співвідношення в 1,4 разу і в артеріях пуповини, а також прискорення пульсового індексу в артеріях пуповини.

Одним з найчастіших ускладнень вагітності в основній групі стали передчасні пологи. Показаннями до передчасного розродження були дистрес плода або декомпенсована форма гестозу (табл. 2).

Стан новонароджених в основній групі оцінювали як середнього ступеня тяжкості за рахунок недоношеності та асфіксії новонароджених, порівняно з контрольною групою.

Характеристика стану новонароджених наведена у табл. 3

Післяпологовий період перебігав відповідно до тяжкості ускладнень під час вагітності та пологів, рівень гомоцистеїну поступово зменшувався та на 6-у тижні післяпологового періоду знаходився у межах норми в усіх основних підгрупах.

ВИСНОВКИ

Установлено пряму залежність впливу порушень системи гемостазу на перебіг вагітності і тактику розродження у жінок з групи високого ризику розвитку антенатальної загибелі плода. Доведено факт, що перебіг вагітності на тлі гіпергомоцистеїнемії ускладнюється виникненням пізнього гестозу та хронічної плацентарної дисфункції через загострення екстрагенітальної патології.

У майбутньому перед лікарями постає завдання попередити підвищення рівня гомоцистеїну у вагітної на етапі прегравідарної підготовки та зменшити кількість випадків антенатальної загибелі плода.

Сведения об авторах

Гычка Назарий Михайлович – Киевский городской родильный дом № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33
Котенок Антонина Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: doctortonya@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Аржанова О.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием// РМЖ. Мать и дитя. – 2010. – № 4. – С. 168.
- Мельник Ю.М. Ранні предиктори плацентарної дисфункції // Здоров'я жінки. – 2016. – № 8 (114). – С. 25–28.
- Кривецька Г.О. Профілактика перинатальних ускладнень у жінок із синдромом втрати плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тернопіль, 2019. – 20 с.
- Madan E., Meyer M.P., Amortegui A. Chorioamnionitis: a study of organisms isolated in perinatal autopsies // Ann Cain Lab Sci. – 1988. – 18. – P. 39–45.
- Tuomala R.E., Shapiro D.E., Mofenson L.M., et al. Antiretreatment during pregnancy and the risk of an adverse outcome // N. Engl. J. Med. – 2002. – 346. – P. 1863–1870.
- Ornoy A., Tenebaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio, and encephalitis viruses. // Reprod Toxicol. – 2006. – 21. – P. 446–457.
- Булкіова О. І. Внутрішньоутробна загибель плода: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2003. – 20 с.

Статья поступила в редакцию 12.09.2019