



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (67) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (67)

2024

Май

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.53-07:618.36

МАТЕРИНСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Аскеров А.А., Ташмаматова Д.М., Карыбекова А.М., Субанова Г.А., Жалиева Г.К., Аманатов Б.К.

Кыргызская ассоциация акушер-гинекологов и неонатологов. Киргизия, г Бишкек,
Первомайский район, ул. Боконбаева, дом 144 а
Клиника «Институт материнства» г.Бишкек, Ошский и Чуйский областные родильные дома

✓ Резюме

В статье рассматриваются и обсуждаются имеющиеся в зарубежной и отечественной литературе данные о роли фолатов в патологических процессах, протекающих в организме беременной, а также перспективы его изучения и практического клинического применения. Выводы. Достаточная микронутриентная обеспеченность организма женщины позволяет избежать многих осложнений беременности, негативно отражающихся на состоянии здоровья матери и плода, в том числе микрососудистой патологии.

Ключевые слова: осложнения беременности, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, тромбофилия, фолаты.

MATERNAL FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY PATHOLOGY

Askerov A.A., Tashmamatova D.M., Karybekova A.M., Subanova G.A., Jaliyeva G.K., Amanatov B.K.

Kyrgyz association of obstetrician-gynecologists and neonatologists. Kyrgyzstan, Bishkek,
Pervomaisky district, st. Bokonbaeva, house 144 a
Clinik "Institute of maternity" Bishkek city, Osh and Chui regional maternity hospitals.

✓ Resume

The article consider and discusses the available foreign and domestic literature data on the role of folate in physiological and pathological processes, as well as some prospects for its study and practical clinical applications. Conclusions. sufficient micronutrient provision of a woman's body allows her to avoid many complications of pregnancy that negatively affect the health of the mother and fetus, including microvascular pathology.

Key words: pregnancy complications, hyperhomocysteinemia, hypercoagulation, thrombophilia, folate.

ҲОМИЛАДОРЛИК ПАТОЛОГИЯСИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНА ОМИЛИ

Аскеров А.А., Ташмаматова Д.М., Карыбекова А.М., Субанова Г.А., Жалиева Г.К., Аманатов Б.К.

Кирғизистон акушер гинеколог ва неотологлари ассоциацияси Киргизистон, Бишкек ш.,
Первомайск туман, Боконбаева кўчаси, 144 а уй.
«Оналар иинститути» клиникаси. Бишкек шаҳри, Ош ва Чуй вилоятлари туғруқхонаси.

✓ Резюме

Мақолада фолатнинг ҳомиладорликдаги физиологик ва патологик жараёнлардаги роли, шу билан бирга уни ўрганишнинг перспективлари ва клиник амалиётга қўлланилиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Хулоса: аёл танасида микронутриентларнинг етарли даражада таъминланиши она ва ҳомиланинг соғлигига салбий таъсир кўрсатадиган ҳомиладорликнинг кўплаб асоратларидан, шу жуладан микроваскуляр патологияни олдини олиш имконини беради.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик асоратлари, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, тромбофилиялар, фолатлар.

Актуальность

Одной из важных задач отечественного здравоохранения является обеспечение здоровья населения на уровне современных достижений науки, снижение перинатальной и детской смертности. Успехи фундаментальной медицины позволяют нам с принципиально новых позиций оценить патогенез таких акушерских осложнений. В условиях раннего прогнозирования спонтанных преждевременных родов стало возможным более детальное изучение причин недоношенности. Среди наиболее значимых причин все больше признается роль инфекции. Они установлены в 40% преждевременных родов, и цифры по мере изучения возрастают. Статистико-популяционные исследования, посвященные роли наследственных дефектов гемостаза и АФС в этиологии привычных потерь плода, преэклампсии, ФПН, отслойки плаценты, активно ведутся с середины 90-х годов XX века. Накопленные на сегодняшний день клинические данные и результаты мета-анализа позволяют по-новому выделить патологические формы [1,3]. Например, наиболее обсуждаемыми в настоящее время гипотезами этиопатогенеза преэклампсии являются гипотезы маточно-плацентарной ишемии, дефектов имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта и генерализованного эндотелиоза. Артериальные и венозные тромбозы, а также тромбоэмболические осложнения являются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Они продолжают оставаться в то же время и важнейшей причиной материнской заболеваемости и смертности. Беременность сама по себе является состоянием, в 5-6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов, что связано с наличием таких предрасполагающих факторов, как тенденция к стазу в результате гормональных и механических причин, состояние физиологической гиперкоагуляции в результате повышения уровня факторов свертывания в крови. Важнейшая роль в возникновении артериальных и венозных тромбозов, а также тромбоэмболии принадлежит приобретенным и генетически обусловленным причинам тромбофилии, к которым относятся приобретенная и генетически детерминированная гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром (АФС) и генетические мутации факторов свертывания или генетически обусловленные дефициты ингибиторов свертывания: мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, дефициты АТ III, протеина С, S и др. Риск тромбоэмболических осложнений во время беременности при наличии в анамнезе тромбофилии повышается в десятки и сотни раз [2,4].

Гипергомоцистеинемия стоит особняком в этом списке. В отличие от других форм генетической тромбофилии при гипергомоцистеинемии нет исходных нарушений в системе гемостаза, они развиваются опосредованно, при сбое в работе ферментных систем, накоплении гомоцистеина в плазме крови, развитии окислительного стресса и т.д. Гипергомоцистеинемия при этом является независимым фактором риска развития, рецидивирующего венозного тромбоэмболизма (независимо от возраста, пола, наличия мутации фактора V Leiden, протромбина G 20210A и др.) [1,5].

Так что же такое гипергомоцистеинемия и какова ее роль в развитии основных форм акушерской патологии?

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, обмен которой неразрывно связан с обменом незаменимой кислоты метионина и цистеина в организме. Гомоцистеин в организме активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях и способен к аутоокислению. Вне клетки гомоцистеин в основном находится в окисленной форме (1%) либо в связанном с белками состоянии (70%). В понятие общий гомоцистеин (total homocystein, tHcy) входят все формы гомоцистеина, циркулирующие в плазме крови.

В норме концентрация гомоцистеина в крови составляет 12-14 микромоль/л. При повышении концентрации гомоцистеина следует выделять умеренную (15-30 микромоль/л), средней тяжести (30-100 микромоль/л) и тяжелую (более 100 микромоль/л) гипергомоцистеинемии [1,4]. Обмен гомоцистеина неразрывно связан с метиониновым циклом. Являясь продуктом катаболизма метионина, гомоцистеин способен утилизироваться двумя путями: путем транссульфатирования (синтеза цистеина) или путем реметилирования (обратного перехода в метионин). Ряд других ферментов опосредованно влияют на обмен гомоцистеина. При этом необходимыми участниками реакций являются витамины группы В. Витамины В2, В6 и В12 выступают в роли кофакторов в реакциях обмена, а фолиевая кислота служит субстратом для реакции, катализируемой MS. Генетические дефекты ферментов

участником обмена гомоцистеина (особенно в сочетании с дефицитом кофакторов) ведут к накоплению гомоцистеина внутри клетки и, как следствие – повышению его концентрации в крови. Гипергомоцистеинемия является ранним маркером клеточного функционального дефицита витаминов группы В и фолатов. Одним из наименее тяжелых генетических дефектов обмена гомоцистеина является наиболее распространенный – термолабильный вариант фермента МТНFR. Термолабильность фермент приобретает в результате замены аланина на валин, вследствие мутации МТНFR С677Т. Частота полиморфизма МТНFR С677Т не одинакова в разных странах. Так, в африканских странах она достаточно низкая, а среди «кавказской» популяции распространенность гомозиготной формы составляет 12%, а гетерозиготной в среднем 40%. Гомозиготная, а в некоторых случаях, и гетерозиготная форма этого полиморфизма приводит к умеренному повышению концентрации гомоцистеина, особенно при сочетанном дефиците фолатов. Концентрация гомоцистеина при этом полиморфизме напрямую зависит от фолатного статуса. МТНFR является ключевым ферментом фолатного цикла. Фолат и фолиевая кислота (синтетический витамин, отсутствующий в естественных продуктах) являются двумя формами семейства веществ, связанных с птероилглутаминовой кислотой. Эта кислота является сложной молекулой, состоящей из птероидной кислоты и одного (моноглутаматы) или нескольких (до 9, полиглутаматы) остатков глутаминовой кислоты. В ткани поступление 5-метилтетрагидрофолата внутрь клетки происходит с помощью эндоцитоза при участии специфических фолатных рецепторов. Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолат служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата [2,4,5]. Последний выступает в качестве акцептора большого числа моноуглеродных групп, превращаясь в разные виды фолатов, служащих в свою очередь специфическими коферментами в целом ряде внутриклеточных реакций. К ним относятся 5-формилтетрагидрофолат (фолиниевая кислота, лейковорин), 10-формилтетрагидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат. Геномная организация гена была полностью расшифрована. МТНFR восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, и таким образом, в качестве непрямого донора метильных групп участвует в синтезе пуринов и пиримидинов, а также в метилировании ДНК, РНК и белков. Вместе с тем ген МТНFR поддерживает нормальный уровень гомоцистеина в организме. Наиболее изученной является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм МТНFR обозначается как мутация С677Т. Однако комбинация гетерозиготности аллелей 677Т и 1298С сопровождается не только снижением активности фермента, но и повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как это бывает при гомозиготности 677Т. Нормальная активность МТНFR обеспечивает эффективность циркулирующих пулов фолиевой кислоты и метионина, а также нормальный синтез и метилирование ДНК. При изменении ферментативной активности МТНFR нарушается процесс образования 5-метилтетрагидрофолата, что приводит к нарушениям синтеза и метилирования ДНК, развитию гипергомоцистеинемии и, как следствие, к возникновению различных генетических заболеваний. Недостаточное поступление фолиевой кислоты, субстрата для синтеза эндогенных фолатов, приводит к нарушению синтеза ДНК и формирует пороки развития вне зависимости от полиморфизма МТНFR. Любое существенное изменение активности МТНFR и смещение соотношения метилированных и неметилированных фолатов могут повлечь за собой нарушение синтеза ДНК даже при нормальном поступлении фолиевой кислоты с пищей.

Другим не менее распространенным полиморфизмом является мутация МТНFR 1298. В этом случае речь идет о замене глутамина на аланин в молекуле фермента. Полиморфизм также сочетается со снижением активности фермента, однако влияние на концентрацию гомоцистеина у него значительно меньше, чем у МТНFR С677Т. Сочетание гетерозиготных форм двух полиморфизмов МТНFR соответствует по своему эффекту гомозиготной форме полиморфизма МТНFR С677Т. На концентрацию гомоцистеина влияют также и различные внешние факторы, такие как пол, возраст, сопутствующие заболевания, прием ряда лекарственных препаратов, неправильный образ жизни (особенно при неправильном питании). Во время беременности концентрация гомоцистеина снижается на 50% между первым и

вторым триместрами, достигая наименьшего уровня во втором триместре. Таковой она остается до окончания беременности и возвращается к изначальным значениям лишь на 2-4 сутки послеродового периода [1,3]. Этот феномен объясним гемодилюцией, усилением обменных процессов, повышенной гломерулярной фильтрацией и плодовым обменом гомоцистеина матери. При этом интенсивность обмена фолатов с увеличением срока беременности растет, достигая своего максимума в третьем триместре, поэтому особенно важно адекватное снабжение беременной фолатами, с повышением их дозы (по мере необходимости) в третьем триместре.

Возрастное повышение концентрации гомоцистеина можно связать с общим снижением интенсивности обменных процессов, мальабсорбцией и, как следствие, нарушенными витаминным и фолатным статусами, нарушением функции почек и другими возрастными изменениями.

Образ жизни и характер питания являются немаловажными составляющими обмена гомоцистеина, влияющими на средние показатели концентрации гомоцистеина в разных странах. Курение, злоупотребление алкоголем, плохое питание, гиподинамия – основные составляющие неправильного образа жизни, приводящего к развитию гипергомоцистеинемии. Причем каждая из этих составляющих влияет на обмен гомоцистеина по нескольким направлениям сразу. К примеру, алкоголь способен снижать витаминный и фолатный статус, приводить к нарушениям процессов, происходящих в печени и ответственных за обмен гомоцистеина, ингибирует метионин синтазу.

Диета, лишенная овощей и фруктов, неминуемо приводит к развитию дефицита фолатов, при этом отсутствие животной пищи ведет к дефициту витамина В12. Дефицит витамина В12 особенно опасен во время беременности, так как в дальнейшем может привести к развитию неврологических нарушений у плода (нередко необратимых).

Среди заболеваний, приводящих к развитию гипергомоцистеинемии, следует особо выделить патологию ЖКТ, почечную недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка (СКВ). Гипергомоцистеинемия характерна также и для ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

Прием ряда лекарственных препаратов может приводить к повышению концентрации гомоцистеина в крови. К таким лекарственным веществам относятся оксид азота, метотрексат, сульфасалазин, противосудорожные, антидиабетические препараты (бигуаниды), леводопа, препараты, снижающие концентрацию липидов в крови (ниацин, фенофибрат, гемфиброзил), КОК, циклоспорин, теофиллин, некоторые антибиотики (триметоприм) и др.

К возможным патогенетическим механизмам, благодаря которым гипергомоцистеинемия может вызывать развитие сосудистой патологии, когнитивных расстройств, психических и неврологических нарушений, врожденных дефектов и осложнений беременности, относят оксидативный стресс, нарушение обмена NO и нарушение процессов метилирования. Нарушения процессов метилирования и восстановления ДНК являются причиной канцерогенеза у пациентов с гипергомоцистеинемией (колоректальный рак, рак молочной железы, рак шейки матки, легких, поджелудочной железы, карцинома простаты, острый лейкоз). Риск развития онкологических заболеваний увеличивается при сочетании генетической гипергомоцистеинемии с приобретенными факторами, в особенности со злоупотреблением алкоголем и курением.

К возможным механизмам влияния гомоцистеина на эндотелий и систему свертывания относятся: непосредственное повреждение эндотелиальных клеток, нарушение роста эндотелия в связи со сбоем процессов метилирования, пролиферация гладкомышечных клеток, накопление коллагена, усиление связывания липопротеина (а) с фибрином, активация окисления ЛПНП, активация тромбоксан-опосредованной агрегации тромбоцитов, увеличение прокоагулянтной активности клеточного тканевого фактора, нарушение экспрессии тромбомодулина на поверхности клетки и активации протеина С, снижение атитромбин III связывающей активности, усиление активности V фактора, снижение количества участков связывания с ингибитором тканевого плазминогена и усиление экспрессии гена и секреции PAI-I и т.д.

Повышенная концентрация гомоцистеина приводит к снижению активности эндотелиального NO, выделению цитокинов и хемокинов (в том числе MCP-1 и IL-8), повышению экспрессии молекул адгезии (в том числе и молекулы адгезии сосудистых клеток 1, VCAM-1), протромботическим изменениям в системе свертывания (тромбомодулин, протеин С, PAI-I, тканевой активатор плазминогена). Нарушение функции эндотелия сочетается с повышенной агрегацией тромбоцитов, адгезией лейкоцитов, что в конечном итоге может приводить к тромбозу.

До конца механизмы развития эндотелиальной дисфункции не ясны, однако очевидно, что гипергомоцистеинемия ведет к развитию оксидативного стресса в связи с реакциями аутоокисления, нарушением работы глутатионпероксидазы и образования реактивных форм кислорода. Согласно последним данным гомоцистеин-тиолактон способен вмешиваться в нормальную работу протеинов, приводя тем самым к развитию атеросклероза.

Патогенетические механизмы, описанные выше, участвуют и в развитии других патологических состояний, в том числе и осложнений беременности. В частности, тератогенный эффект гипергомоцистеинемии является результатом нарушенного синтеза и метилирования ДНК, РНК и синтеза полиаминов. Помимо влияния на NMDA-рецепторы и развития врожденных когнитивных нарушений, гомоцистеин также вызывает апоптоз в клетках цитотрофобласта. Более того, повышенные концентрации гомоцистеина токсичны по отношению к клеткам медуллобластомы. Гомоцистеин также нарушает обмен холина, необходимого для нормального развития мозга плода.

Умственная отсталость при синдроме Дауна также связана с нарушением обмена гомоцистеина. Так как при этом синдроме имеет место наличие экстра копии хромосомы 21, в которой локализуется ген, кодирующий фермент CBS, активность фермента значительно повышается. Это приводит к значительному снижению концентрации гомоцистеина, снижению активности процессов реметилирования гомоцистеина, а также к снижению концентрации метионина с S-аденозил-метионином (SAM) [Regland и Gottfries 1992]. Концентрация глутатиона у таких детей значительно снижена, что свидетельствует о развитии оксидативного стресса, запускаемого, по-видимому, повышенной экспрессией гена супероксиддисмутазы, который расположен в хромосоме 21 [2,4].

Дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, как показали исследования, связан с развитием дефектов нервной трубки у плода, при этом дефицит витамина B6 приводит преимущественно к орофасциальным дефектам. Показано также, что гипергомоцистеинемия является причиной развития и врожденных пороков сердца, и дефектов нижних конечностей.

При выявлении дефектов нервной трубки (ДНТ) наиболее часто отмечается сочетание с наличием мутации фермента MTHFR C677T. При этом важное значение имеют как генотип плода, так и генотип матери. При сочетании генетических дефектов и у матери, и у плода частота развития дефектов нервной трубки значительно выше. Частота развития пороков увеличивается при сочетании у матери, генетической и приобретенной форм гипергомоцистеинемии. Shaw et al. показали, что витаминпрофилактика, проводимая матерью во время беременности и до нее, снижает вероятность развития ДНТ у плода, имеющего гомозиготную форму мутации.

Витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы B, а также коррекция диеты значительно снижают частоту развития пороков нервной трубки у плода. При этом терапия, направленная на снижение концентрации гомоцистеина, должна начинаться еще до зачатия, так как смыкание нервной трубки приходится на 21, 27 день после зачатия. В это время женщина еще не знает о наступившей беременности. Другие органы плода, такие как сердце, закладываются позже, однако при некорригированной гипергомоцистеинемии могут развиваться и пороки их развития. Среди прочих пороков плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются «заячья губа» и «волчья пасть», пороки сердца, мочевыводящего тракта и конечностей. Ряд стран предпочитают обогащению продуктов программы, направленные на увеличение использования фолатсодержащих препаратов женщинами детородного возраста, однако эффективность этих программ остается спорной.

Гипергомоцистеинемия лежит в основе развития таких патологических состояний в акушерстве, как синдром потери плода, преэклампсии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и острые сосудистые осложнения во время беременности. Было показано, что мутация MTHFR C677T является фактором риска развития спонтанных аборт [1,4]. Наши данные свидетельствуют о повышении риска развития преэклампсии, синдрома потери плода, ПОНРП и ВТЭ при наличии гипергомоцистеинемии как генетически детерминированной, так и приобретенного характера. Было обследовано в общей сложности 200 беременных женщин, в том числе и с различными акушерскими осложнениями, в том числе пациентки с синдромом потери плода (СПП), с преэклампсией в анамнезе, планирующих беременность или на ранних сроках, с острыми сосудистыми расстройствами в анамнезе (с тромботическими осложнениями и с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты – ПОНРП).

Цель исследования: изучить роли фолатов в патологических процессах, протекающих в организме беременной, а также перспективы его изучения и практического клинического применения.

Материал и метод

30 пациентов с факторами риска на гипергомоцистеинемию, 10 женщин с секвенированием на генотипирование мутации генов MTHFR и MR. Секвенирование с генотипированием на мутацию генов фолатного цикла проводилась на аппарате Фаскан. Это многоканальный флуоресцентный количественный анализатор, разработанный компанией Tianlong на основе собственных патентных технологий и искусственного интеллекта.

Результат и обсуждения

Доказана эффективность терапии фолатами и витаминами группы В в отношении снижения концентрации гомоцистеина не только у пациенток с генетической, но и приобретенной формой гипергомоцистеинемии. В нашем исследовании удалось у 30 пациенток исследовать уровень гомоцистеина, провести секвенирование с генотипированием на наличие мутации гена MTHFR и MR. При этом у 10 пациенток выявлены мутации гена, у которых срок гестации был от 7 до 16 недели. Назначены увеличение дозы фолатов до 800мкг\с, и добавление поливитаминов с витаминами В6. Было показано, что генетическая форма гипергомоцистеинемии мутация MTHFR C677T занимает ведущее место в структуре тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности. При этом у значительной части пациенток выявленная генетической форма гипергомоцистеинемии сочеталась с различной степенью повышения концентрации гомоцистеина в крови. Выявлен высокий процент мультигенных форм во всех трех группах и преобладание в структуре мультигенных форм мутации MTHFR C677T. Пациенткам с подтвержденной ГГЦ еще до беременности назначалась фолиевая кислота в дозе 4 мг/сут., антиоксиданты, витаминные препараты и полиненасыщенные жирные кислоты. С целью коррекции концентрации гомоцистеина рекомендовалась соответствующая диета с преобладанием в рационе злаковых культур, фруктов, овощей, молока, печени и хлеба. Все эти продукты являются важнейшими источниками фолатов. Второе определение гомоцистеина проводилось во втором триместре беременности на фоне терапии. Концентрация гомоцистеина на этом сроке оказалась в пределах нормы практически у всех пациенток. В 100% случаев мы добились рождения здоровых детей. Во время беременности и послеродового периода ни у одной пациентки не было эпизодов тромбоза, других сосудистых осложнений, а также ПОНРП.

Эффект противотромботической, антиоксидантной терапии и витаминотерапии в лечении свидетельствует о ее патогенетическом характере и, тем самым, о патогенетической роли тромбофилии и гипергомоцистеинемии в развитии акушерских осложнений.

Наше исследование доказывает, что у пациенток с тромбозами в анамнезе или отягощенным семейным тромботическим анамнезом и без акушерского анамнеза можно прогнозировать заранее. Все пациентки с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, а также первобеременные с отягощенным семейным тромботическим анамнезом должны подвергаться скринингу на скрытую тромбофилию, гипергомоцистеинемию и мутацию гена MTHFR и MR с целью оптимизации ведения последующей беременности.

Адекватное обеспечение микронутриентами необходимо еще в периоде предгравидарной подготовки для профилактики эндотелиальной дисфункции. Оно способствует формированию нормального антиоксидантного резерва организма, профилактике/коррекции микронутриентного дефицита, профилактике/коррекции гипергомоцистеинемии. На сегодняшний день на рынке присутствует достаточное количество качественных и безопасных поливитаминных комплексов для беременных и кормящих женщин. Дотация витаминов и минералов должна проводиться в течение всего периода беременности. В наибольшей степени подвержены риску развития микронутриентной недостаточности беременные и кормящие женщины. В группах риска по развитию гипергомоцистеинемии необходима дополнительная постоянная дотация витаминов группы В и фолиевой кислоты, как до зачатия, так и в течение всей беременности и периода лактации в дозе не менее 4 мг/сут., а при выраженном дефиците фолата, при гомозиготной мутации MTHFR и средней и тяжелой ГГЦ доза фолиевой кислоты увеличивается до 4 (6-8) мг в сутки. При необходимости добавляется общепринятая антикоагулянтная и дезагрегантная терапия.

Фолиевая кислота является не только незаменимым субстратом в реакциях обмена гомоцистеина: она также влияет на синтез эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота (NO), при дефиците которого происходит повышенное образование токсичных для эндотелия свободнорадикальных форм кислорода. Терапия фолиевой кислотой неразрывно связана с приемом витаминов группы В: В1, В6, В12 в концентрации не менее 1 мг/сут. Витамины группы В также являются компонентом терапии гипергомоцистеинемии, поскольку являются кофакторами

метаболического цикла метионина. Более того, было показано, что низкий уровень витамина В6 в плазме ассоциируется с повышенным риском венозного тромбоза независимо от уровня гомоцистеина плазмы [Cattaneo, Circulation, 2011].

Высокая активность некоторых микронутриентов во многом определяется их взаимным влиянием на метаболизм друг друга, а также синергизмом и потенцированием биологических эффектов. Ярким примером такого взаимодействия является тандем фосфолипидов как поставщика холина и витамина В6 (пиридоксина). Такое взаимное влияние холина, фолата и витамина В6 послужило основанием для их клинического применения именно в комбинации для профилактики и лечения заболеваний, характеризующихся скрытым или явным нарушением метаболизма этих микронутриентов. Учитывая разнообразие биологических эффектов холина, фолата и пиридоксина, область применения указанной комбинации в качестве адъювантного компонента лекарственной терапии достаточно широка и включает такие разделы медицины, как кардиология, неврология и психиатрия, акушерство, гинекология и некоторые другие.

В качестве антикоагулянтной терапии мы рекомендуем использовать низкомолекулярный гепарин (НМГ) в различных дозах в зависимости от концентрации маркеров тромбофилии. Кроме того, мы применяли НМГ при гестационной гипертензии, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС, гипергомоцистеинемии и синдроме потери плода; у больных с тромбозом в анамнезе и генетическими формами тромбофилии и гипергомоцистеинемии; а также для профилактики тромбоэмболических осложнений после операции кесарева сечения у беременных с высоким риском этих осложнений. Согласно нашим исследованиям НМГ является высокоэффективным и безопасным противотромботическим препаратом.

Так как наиболее интенсивно микронутриенты поступают через плаценту к плоду в последнем триместре беременности, концентрация витаминов в сыворотке крови женщины прогрессивно снижается от первого к третьему триместру беременности (с 16 по 34 неделю), а уровень гомоцистеина повышается.

Выводы

Достаточная микронутриентная обеспеченность организма женщины позволяет избежать многих осложнений беременности, негативно отражающихся на состоянии здоровья матери и плода, в том числе микрососудистой патологии. Материнские факторы – генетическая предрасположенность, низкий антиоксидантный резерв, повышенный уровень гомоцистеина – усугубляют эндотелиальную дисфункцию сосудов плаценты, что может приводить к СЗРП, внутриутробной гипоксии плода и другим нарушениям. Гипергомоцистеинемия — патологическое состояние, своевременная диагностика которого в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в десятки раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка

Данное исследование не имеет финансовой поддержки и рекламной цели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белобородова Е.В., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Гипергомоцистеинемия и осложненное течение беременности. РМЖ. 2006;44-48.
2. L. D. Botto, Q. Yang «Варианты гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и врожденные аномалии: большой обзор», // Американский журнал эпидемиологии, 2000; 151(9): 862-877.
3. Лоренцо Д. Ботто и Ян Цюаньхэ. Мутация гена MTHFR- C677T и двукратное увеличение риска врожденных пороков развития (центральной) нервной системы. // Американский журнал эпидемиологии. 2000;151(9).
4. S.J. James, M. Pogribna, I.P. Pogribny, S. Melnyk, R.J. Hine, Gibson JB, P. Yi, D.L. Tafoya, D.H. Swenson, V.L. Wilson, D.W. Gaylor «Аномальный метаболизм фолата и мутации гена MTHFR у матерей – возможные факторы риска рождения ребенка с синдромом Дауна» // Американский журнал клинического питания. 2011;70(4):495-501.
5. Nofoleanu C, Chouky E. и др. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентки с ишемической болезнью сердца и привычными выкидышами. // J Intern Med. 2012 Oct-Dec;50(4):313-6.

Поступила 20.03.2024