

©О. К. Єфіменко

ДУ «Інститут, спадкової патології НАМН України», Львів

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК МАРКЕРА РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК МАРКЕРА РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ. Рівень гомоцистеїну ($8,93 \pm 1,88$ мкмоль/л) у вагітних жінок з преєклампсією важкого ступеня є вищим у порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності ($7,75 \pm 1,42$ мкмоль/л). Перевищення рівня ГЦ 8 мкмоль/л призводить до зростання ризику розвитку ПЕ у 3,9 раза, а концентрація ГЦ понад 11 мкмоль/л вказує на 10-кратне збільшення ризику розвитку ПЕ. Розроблений алгоритм прогнозування та профілактики ПЕ, що ґрунтується на визначенні рівня ГЦ, застосування якого призводить до зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА КАК МАРКЕРА РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ. Уровень гомоцистеина ($8,93 \pm 1,88$ мкмоль/л) у беременных с преэклампсией тяжелой степени выше, чем у здоровых беременных ($7,75 \pm 1,42$ мкмоль/л). Уровень ГЦ более 8 мкмоль/л увеличивает риск преэклампсии тяжелой степени в 3,9 раза, а концентрация ГЦ более 11 мкмоль/л - 10-кратно. Разработан алгоритм прогнозирования и профилактики преэклампсии тяжелой степени, основанный на определении уровня гомоцистеина, применение которого приводит к уменьшению частоты акушерских и перинатальных осложнений.

RESEARCH OF HOMOCYSTEIN LEVEL AS A MARKER OF SEVERE PREECLAMPSIA PROGRESS RISK. The level of homocystein 8 mmol/l risk severe preeclampsia increased by 3.9 times, and at approximately 11 mmol/l - by 10 times. Application of the algorithm, which is based on determining the level of homocystein reduces the frequency of obstetric and perinatal complications.

Ключові слова: гомоцистеїн, преєклампсія важкого ступеня.

Ключевые слова: гомоцистеин, преэклампсия тяжелой степени.

Key words: homocysteine, sever preeclampsia.

ВСТУП. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, присвячених етіопатогенезу преєклампсії, питання внеску генетичних та спадкових форм тромбофілії (схильності до утворення тромбів) в генез одного з найважчих акушерських ускладнень залишаються до кінця не вирішеними. Аналогічно, питання налагодження скринінгової програми прогнозування ризику розвитку преєклампсії важкого ступеня (ПЕ) та профілактики виникнення даного ускладнення шляхом застосування малих доз аспірину та фолієвої кислоти стоїть дуже гостро [1-3].

Значна роль у патогенезі мікроциркуляторних і тромботичних ускладнень в акушерстві відводиться гіпергомоцистеїнемії - надмірному накопиченню в організмі сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ), що утворюється в процесі обміну метіоніну і цистеїну. У дорослих рівень гомоцистеїну у крові складає 10-11 мкмоль/мл [4, 5].

Під час нормального перебігу вагітності рівень гомоцистеїну демонструє тенденцію до зниження на межі першого та другого триместрів, після чого залишається відносно стабільним. Вже з 15-ти тижнів вагітності підвищений рівень гомоцистеїну вказує на триразове збільшення ризику важкої преєклампсії [6, 7].

Велика кількість досліджень підтримує зв'язок між м'яким/помірним підвищенням рівня гомоцистеїну і преєклампсією [8, 9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В ході роботи використовувались: імуноферментний, загальноклінічні, апаратні, медико-статистичні методи дослідження. Обстежено 83 вагітних жінки в терміні вагітності від 26 до

40 тижнів, які були розділені на дві групи: 52 вагітних жінки з преєклампсією важкого ступеня склали основну групу; 31 здорова вагітна жінка з фізіологічним перебігом вагітності склала групу порівняння (ГП). Ступінь важкості преєклампсії оцінювався згідно з наказом № 676 МОЗ України від 31.12.2004 року.

Вміст гомоцистеїну у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу із використанням набору реактивів фірми AXIS-SHILD (Великобританія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA). Рівень активації пероксидази у присутності специфічного субстрату визначався на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. Отримана абсорбція розцінювалась як обернено пропорційна до концентрації загального гомоцистеїну у зразку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При проведенні порівняльного аналізу рівня гомоцистеїну (ГЦ) в групі пацієнток з ПЕ спостерігали коливання рівня ГЦ від 4,48 до 31,97 мкмоль/л, у групі порівняння - 4,96-12,53 мкмоль/л. Середня концентрація ГЦ в контингенті ПЕ складала $8,93 \pm 1,88$ мкмоль/л, а в ГП дорівнювала $7,75 \pm 0,42$ мкмоль/л. Різниця в концентрації ГЦ виявилась вірогідною ($t=0,026$, $P<0,05$), що доводить наявність гіпергомоцистеїнемії в плазмі крові вагітних з преєклампсією важкого ступеня.

Використавши дані середнього рівня ГЦ і його стандартного відхилення в ГП, ми розрахували межі варіації концентрації ГЦ у плазмі крові, які можуть відповідати нормальним показникам: 5,74-9,76 мкмоль/л. Верхня межа діапазону відповідає нижній межі граничної концентрації ГЦ у здорової людини,

що пояснюється редукцією гомоцистеїнемії при фізіологічній вагітності.

Вже при перевищенні рівня 7 мкмоль/л відсоток пацієнток з такими показниками концентрації ГЦ перевищував відповідні дані ГП (73,08 % і 51,61 %, $x_2=3,94$, $P<0,05$). У випадках концентрації ГЦ понад 8 мкмоль/л відмінності набували високо вірогідного характеру: 61,54 % і 29,03 % відповідно ($x_2=8,21$, $P<0,001$). При цьому показники концентрації ГЦ менше 8 мкмоль/л виявились притаманні для ГП (70,97 % усіх випадків) і були відмічені лише у 38,46 % пацієнток з ПЕ. Перевищення рівня 11 мкмоль/л зареєстровано у 13 пацієнток з основної групи і лише в одному випадку групи порівняння (25 % і 3,3 % відповідно, $x_2=6,57$, $P=0,01$), а показники ГЦ більше 12 мкмоль/л відмічено лише в контингенті ПЕ (15,38 %, $x_2=5,28$, $P<0,05$).

Для того щоб статистично довести ризик розвитку ПЕ у випадках окреслених концентрацій ГЦ, нами застосовано коефіцієнт відношення шансів. Як виявилось, перевищення рівня ГЦ 8 мкмоль/л призводить до зростання ризику розвитку прееклампсії важкого ступеня у 3,9 раза ($OR=3,91$; 95 % ДІ 1,5-10,17), а концентрація ГЦ понад 11 мкмоль/л вказує на 10-кратне збільшення ризику розвитку ПЕ ($OR=10$; 95 % ДІ 1,24-80,76).

Однією з актуальних проблем медико-генетичного консультування є відсутність чітких критеріїв використання рівня гомоцистеїну для прогнозування клінічних варіантів перебігу патологічних станів у людини. Нами запропоновано алгоритм прогнозування ризику розвитку прееклампсії важкого ступеня, який полягає у комплексному підході до визначення рівня гомоцистеїну, що дозволяє розрахувати індивідуальний ризик розвитку даного ускладнення та вчасно розпочати патогенетичне профілактичне лікування. Даний алгоритм передбачає, що при взятті на облік вагітної жінки у жіночій консультації формують групу вагітних жінок для дослідження рівня гомоцистеїну в 15-18 тижнів вагітності на основі визначення наступних чинників ризику: прееклампсія підчас попередньої вагітності; прееклампсія в сімейному анамнезі; гіпертонічна хвороба до вагітності;

цукровий діабет, захворювання сечовидільної системи, аутоімунні захворювання; першовагітні; юний (до 18 років) і немолодий (після 35 років) вік; короткий або довгий (більше 10 років) інтервал між вагітностями; багатоплідна вагітність.

При визначенні рівня гомоцистеїну менше 7 мкмоль/л в подальшому проводиться спостереження згідно з клінічними протоколами.

При визначенні рівня гомоцистеїну від 7 до 11 мкмоль/л розпочинається профілактичне лікування аспірином в дозі 80 мг/добу та фолієвою кислотою в дозі 1 мг/добу під контролем динамічного спостереження за рівнем артеріального тиску та протеїнурії, оскільки ризик розвитку прееклампсії важкого ступеня в даному випадку зростає у 3,9 раза ($OR=3,91$; 95 % ДІ 1,5-10,17). При даних значеннях рівня гомоцистеїну бажаним є проведення генетичного тестування з визначенням генотипів програми фоліатного циклу. У 22-23 тижні вагітності рекомендоване повторне визначення рівня гомоцистеїну.

При перевищенні рівня гомоцистеїну >11 мкмоль/л при першому (15-18 тижнів вагітності) або повторному (22 тижні вагітності) дослідженні показана обов'язкова госпіталізація вагітної жінки з щоденним моніторингом артеріального тиску та протеїнурії і продовженням застосування аспірину та фолієвої кислоти у вказаних дозах, оскільки дане підвищення гомоцистеїну збільшує ризик розвитку прееклампсії важкого ступеня у 10 разів ($OR=10$; 95 % ДІ 1,24-80,76). У даному випадку генетичне тестування для визначення генетичних маркерів ризику розвитку прееклампсії важкого ступеня є обов'язковим.

ВИСНОВКИ. Доведено, що визначення рівня гомоцистеїну служить надійним маркером ризику виникнення прееклампсії важкого ступеня. Запропонований алгоритм дозволяє розрахувати індивідуальний ризик розвитку прееклампсії важкого ступеня та вчасно розпочати профілактичне лікування.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для розробки подальших можливостей профілактики прееклампсії важкого ступеня необхідним є вивчення генетичної складової даного ускладнення вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model / P. Daddesen, B. Payne, J. Li [et al.] // *Lancet*. - 2011. - Vol. 377(9761). - P. 219-227.
2. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data / L. M. Askie, L. Duley, D. J. Henderson Smart [et al.] // *Lancet*. - 2007. - Vol. 26, № 369(9575). - P. 1791-1798.
3. Kang A.. Pre-eclampsia screening in first and second trimester / A. Kang, H. Struben // *Ther Umsch*. - 2008. - Vol. 65 (11). - P. 663-666.
4. Гродницкая Е. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненной беременности / Е. Гродницкая // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2010. - № 4. - С. 20-24.
5. Дубоссарская З. М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // *Медицинские*

- аспекты здоровья женщины. - 2008. - № 1 (10). - С. 26-29.
6. Марічереда В. Г. Роль спадкових факторів у етіології гіпергомоцистеїнемії у вагітних із прееклампсією / В. Г. Марічереда // *Досягнення біології та медицини*. - 2011. - № 1 (17). - С. 30-33.
7. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia / Y. G. Acilmis, E. Dikensoy, A. I. Kutlar [et al.] // *J. Odset. Gynaecol. Res*. - 2011. - Vol. 37 (1). - P. 45-50.
8. Homocystein and its Association with Lipid Peroxidation and Leptin in Preeclampsia / A. Khosrowbeygi, N. Lorzadeh, H. Ahmadvand [et al.] // *Int. J. Biol. Chem*. - 2011. - Vol. 56. - P. 1-9.
9. Troponin I and homocysteine levels in mild and severe preeclampsia. / A. Atis, Y. Aydin, E. Basol [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynaecol*. - 2010. - Vol. 37 (1). - P. 21-23.

Отримано 16.02.15