

Сучасні аспекти діагностики та терапії дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних

Н.А. Гайструк, О.О. Мазченко, М.В. Надеждін
Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова

Гомоцистеїн, будучи заміною амінокислотою, відіграє суттєву роль у підтримці адекватних гемодинамічних процесів в єдиній системі мати–плацента–плід, метаболізму амінокислот та вітамінів.

Предиктором розвитку цілої низки акушерських ускладнень та внутрішньоутробних вад є гіпергомоцистеїнемія. Розкриття закономірностей біохімічних перетворень гомоцистеїну в процесі його метаболізму, а також факторів, що безпосередньо впливають на нього, залишаються актуальними, оскільки дозволяють висвітлити особливості аспектів етіології та патогенезу дистресу плода, хронічної плацентарної недостатності, невиношування, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода, звичних викиднів, відшарування плаценти, пізніх гестозів, зокрема, гіпертензивних розладів у вигляді прееклампсії та еклампсії. Що в свою чергу відкриває нові можливості попередження та перспективи впровадження патогенетичної терапії судинних порушень під час вагітності, ефективно впливати на відсоток перинатальних ускладнень, показники захворюваності під час вагітності та пологів.

Ключові слова: гіпертензивні розлади, гомоцистеїн, дистрес плода, патогенетична терапія.

Відомо, що перинатальна охорона плода в наш час відіграє важливе значення для збереження здоров'я нації. Дистрес плода залишається однією з найбільш важливих проблем у сучасному акушерстві та в усіх країнах світу. Дистрес плода виникає при невиношуванні вагітності – у 50–70% випадків, плацентарній недостатності – у 60%, при гестозах – у 32%, у супровідній екстрагенітальній патології – у 45%, пієлонефриті – у 25–55% [1].

Порушення гемодинамічних процесів в єдиній системі мати – плацента – плід у вагітних з гіпергомоцистеїнемією є важливою ланкою патогенезу багатьох ускладнень, основних патологічних станів плода – синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВУР), невиношування, внутрішньоутробної гіпоксії (дистресу плода), частота якого за останні п'ять років зросла майже в шість разів, не виявляючи тенденції до зниження, і має прямий зв'язок із загальним станом здоров'я жінок у взаємозв'язку з якістю показників довкілля місць їх проживання [1, 2].

Дослідження останніх років довели, що в основі патогенетичного механізму функціональних та структурних змін у плаценті при дистресі плода, який супроводжується плацентарною недостатністю та різними гестаційними ускладненнями, лежать ендотеліальна дисфункція, ендотеліальні ураження, що пов'язані з поліморфізмом генів, які відповідають за функціонування факторів ендотеліальної системи [1].

Механізм патологічної дії високого рівня гомоцистеїну на судини та гемодинамічні процеси в єдиній системі мати–плацента–плід пов'язують з його токсичним впливом на ендотелій судин. Гомоцистеїн сприяє накопиченню в мембранах клітин ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, їх окисненню, а також зниження синтезу сірковмісних глікозаміногліканів, що призводить до знижен-

ня еластичності судинної стінки. Окиснені ліпіди стимулюють експресію прозапальних цитокінів, інактивують азоту оксид, є токсичними по відношенню до ендотеліоциту, що в свою чергу створює передумови для розвитку атеросклеротичних змін [6].

Рівень предиктору розвитку ранніх судинних порушень гіпергомоцистеїнемії в плазмі крові при концентрації гомоцистеїну в межах 15–30 мкмоль/л свідчить про її помірність, від 30 до 100 мкмоль/л – про середній ступінь вираженості, більше 100 мкмоль/л – про значну вираженість [8].

Окрім дефіциту вітамінів В₁₂ і фолієвої кислоти та генетичних мутацій, які, безумовно, є основним предиктором розвитку гіпергомоцистеїнемії, до підвищення рівня цієї амінокислоти можуть призводити:

- спадкові порушення утилізації вітаміну В₁₂;
- декомпенсація функцій нирок (зниження кліренсу гомоцистеїну нирками);
- дефіцит тиреоїдних гормонів (гіпотиреоз);
- алкоголізм;
- медикаменти (протисудомні, метилпреднізолон, теофілін, естрогенумісні гормональні контрацептиви, діуретики);
- надмірне споживання кави;
- паління;
- вік (рівень гомоцистеїну зростає з віком).

Гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором виникнення атеросклерозу. У осіб з підвищеним рівнем цієї амінокислоти всього на 2,5 мкмоль/л ризик виникнення інфаркту міокарда збільшується на 10%, а інсульту – на 20% [8]. Підвищений рівень гомоцистеїну вважається серйозним предиктором смертності людей з попередніми серцево-судинними захворюваннями та іншими факторами ризику [9]. Гальмуючи роботу протизгортальної системи, гомоцистеїнемія є однією з ланок патогенезу ранньої тромбоскулярної хвороби, за її наявності підвищується ризик розвитку тромбозів глибоких вен. Особливому ризику піддаються хворі на цукровий діабет. Рівень гомоцистеїну вище 15 мкмоль/л підвищує ризик розвитку деменції та хвороби Альцгеймера в 2 рази.

Якщо дефект метаболізму гомоцистеїну зумовлений генетичними чинниками, то гіпергомоцистеїнемія розвивається вже в дитячому віці (спадкові тромбофілії), що призводить до раннього розвитку важкого атеросклерозу, серцево-судинних захворювань і генералізованого остеопорозу (вже в дитячому та юнацькому віці).

Про масштаби перинатальних втрат досить яскраво свідчать дані статистики: невиношування вагітності складає 20–25% від числа всіх вагітностей! У зв'язку з цим особливо актуальною є терапія гіпергомоцистеїнемії та її ускладнень під час вагітності [1].

Гомоцистеїн, потрапляючи в кров, продукує гомоцистеїн, суміш дисульфідів і тіолактон гомоцистеїну. Утворення перекису водню в ході цих реакцій визначає найбільш токсичні властивості гомоцистеїну для судин, оскільки в результаті його дії пошкоджується ендотелій, оголюються су-

бендотеліальні структури та гладком'язові клітини, що в свою чергу сприяє активації тромбоцитів та ініціації тромбоутворення. Крім того, в літературних джерелах є дані про те, що гомоцистеїн підвищує агрегаційні та адгезивні властивості тромбоцитів, порушує функцію тканинного активатора плазміногена, блокуючи його зв'язування з ендотеліоцитами, збільшує спорідненість ліпопротеїну з фібрином, а також пригнічує функцію природних антикоагулянтів, таких, як антитромбін III і протеїн С, підвищуючи таким чином активність тромбіну. Гомоцистеїн стимулює деякі фактори згортання – V (за рахунок гомоцистеїніндукованого пошкодження ендотелію), X і XII. В умовах гіпергомоцистеїнемії знижується синтез простагліну, а також посилюється ріст артеріальних гладком'язових клітин [5].

Провоковане гомоцистеїном мікротромбоутворення стає пусковим механізмом розвитку порушень інвазії трофобласта в ендометрій, плаценті і фетоплацентарного кровообігу, що в свою чергу може стати причиною репродуктивної недостатності, невиношування вагітності та безпліддя в результаті дефектів імплантації зародка. На більш пізніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія може стати причиною розвитку дистресу плода, хронічної фетоплацентарної недостатності та СЗВУР. Це призводить до народження дітей з низькою масою тіла та зниженню функціональних резервів всіх органів та систем новонародженого, розвитку цілої низки ускладнень в неонатальний період. Гіпергомоцистеїнемія, впливаючи на судинне русло та згортальну активність системи крові, може бути однією з причин розвитку генералізованої мікроангіопатії в другій половині вагітності, що проявляється пізнім гестозом у вигляді прееклампсії та еклампсії. Для вагітних з гіпергомоцистеїнемією є характерним розвиток некерованих станів, які можуть призводити до передчасного переривання вагітності за медичними показаннями. Народження незрілого недоношеного немовля в таких випадках супроводжується високою дитячою летальністю та великим відсотком неонатальних ускладнень. Крім того, не можна виключати й прямого токсичного впливу підвищеного рівня гомоцистеїну на нервову систему плода, оскільки він здатний вільно проходити крізь 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.

Враховуючи серйозність і важкість можливих наслідків підвищеного рівня гомоцистеїну, зокрема гіпертензивних розладів, та знаючи шляхи й механізми їх розвитку, ми пропонуємо обмежити використання так званої стандартної терапії цих ускладнень, яка передбачає використання невинновданно широкого спектра препаратів та лікарських форм. На сучасному етапі розвитку акушерсько-гінекологічної допомоги слід вирішувати питання поліпрагмазії та розробляти стратегії лікування, використовуючи патогенетично виправдану терапію чітко регламентованими препаратами та їх комбінаціями.

Метод визначення рівня гомоцистеїну як показника розвитку ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику щодо виникнення гіпертензивних розладів дозволяє оцінити та виявити найменші порушення гемодинаміки в системі мати–плацента–плід на ранніх термінах вагітності, особливо у разі можливого скринінгу розвитку внутрішньоутробних вад [3, 4].

Мета дослідження: оцінити вплив рівня гомоцистеїну в плазмі крові вагітних на розвиток судинних порушень у вагітних групи ризику щодо виникненню гіпертензивних розладів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під динамічним спостереженням перебували 80 вагітних у віці від 16 до 41 року (середній вік 21,5± 4,8 року) з терміном гестації від 26 до 41 тиж. Першонароджуючих було 46 жінок, повторнонароджуючих – 34 жінок. У II триместрі вагітності (14–26 тиж) обстежено 32 жінки, у III триместрі (27–41 тиж) – 48 жінок і після пологів – 12. Середній термін спостереження за пацієнтками склав 12 міс.

Критерії включення в дослідження:

- наявність у жінки одноплідної вагітності різних термінів;
- підвищення артеріального тиску (АТ>140/90 мм рт.ст.), виміряне традиційним способом за даними первинної документації і/ або анамнезу;
- гестоз з підвищенням АТ.

Критерії виключення з дослідження:

- багатоплідна вагітність;
- органічні захворювання серця і судин;
- симптоматичні гіпертензії;
- ендокринні захворювання (цукровий діабет та тиреотоксикоз);
- гострі інфекційні захворювання в період обстеження;
- хронічний чи гестаційний пієлонефрит в стадії загострення.

Вагітних розподілили по групах згідно з класифікацією Європейського товариства кардіологів: 1-у групу склали 20 здорових вагітних; 2-у групу – 20 вагітних з дистресом плода; 3-ю групу – 20 вагітних з легкою та прееклампсією середньої важкості; 4-у групу – 20 вагітних з гіпертонічною хворобою I–II стадій.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення клінічних особливостей перебігу вагітності у вагітних з гіпертензивними розладами. На особливу увагу заслуговував сімейний анамнез щодо захворювань нирок та серцево-судинної системи, екологічний та професійний анамнез, стан менструальної функції, наявність гінекологічних та соматичних захворювань.

Усім пацієнткам 3-ї та 4-ї груп в умовах стаціонару виконували 24-годинне моніторування АТ з реєстрацією частоти серцевих скорочень. Результати моніторингу АТ оцінювали за показниками: середній систолічний АТ, діастолічний АТ, пульсовий АТ.

У вагітних усіх груп на момент госпіталізації в стаціонар було проведено забір крові з вени в кількості 5,0 мл натщесерце з попереднім 3-добовим утриманням від споживання білкової їжі. Відцентрифуговані зразки плазми зберігали в епідорфах за температури -200 °С на обласній станції переливання крові. В отриманих зразках плазми вагітних були досліджені рівень плацентарного лактогену, естріолу та методом ІФА був визначений рівень гомоцистеїну на автоматичному аналізаторі IMMULITE 1000, який автоматично виконує хемілюмінесцентний імунологічний аналіз.

Повторно рівень гомоцистеїну визначали після проведеної терапії, а також у післяпологовий період у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп.

Схема патогенезу виникнення дистресу плода у вагітних з гіпергомоцистеїнемією та гіпертензивними розладами

Порушення процесів метаболізму	Виникають вазоконстрикція, дестабілізація обміну іонів натрію, калію, кальцію	Низький вміст фолієвої кислоти, вітамінів В ₁ , В ₁₂
Ендотеліальна дисфункція	Тромбофілія	Агрегація тромбоцитів
Плацентарна дисфункція	Дистрес плода	Гіпоксія плода

Значення досліджуваних показників статистично оброблені. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програмного пакету «STATISTICA 5,0» і Microsoft Excel з пакету «Microsoft office XP», 2002. Числові значення наведені у вигляді середніх зі стандартними відхиленнями (M±SD). Для оцінювання достовірності відмінностей використовували критерії Стьюдента і Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при ймовірності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження свідчили, що в групах вагітних з хронічною гіпертензією I стадії та з преєклампсією рівень гомоцистеїну був достовірно вищим, ніж в двох попередніх групах ($p < 0,05$).

За результатами дослідження в 1-й групі середній рівень гомоцистеїну становив $4,601 \pm 4,3$ мкмоль/л, в 2-й групі – $5,213 \pm 4,9$ мкмоль/л, в 3-й групі – $6,0615 \pm 4,5$ мкмоль/л, в 4-й групі – $7,24 \pm 4,8$ мкмоль/л (мал. 1).

Була встановлена прямопропорційна з високим коефіцієнтом кореляції залежність між підвищенням значень АТ і ступенем збільшення рівня гомоцистеїну.

У вагітних з гіпертонічною хворобою (ГХ) СЗВУР спостерігали в 25% випадків, в групі вагітних з преєклампсією – 15%, в групі з дистресом плода – 5%, в групі здорових вагітних – 5%.

У вагітних з ГХ передчасні пологи були у 25% випадків, в групі вагітних з преєклампсією – 5%, в групі з дистресом плода – 0%, в групі здорових вагітних – 0%.

У вагітних з ГХ розродження шляхом кесарева розтину становило 75% випадків, в групі вагітних з преєклампсією – 30%, в групі з дистресом плода – 0%, в групі здорових вагітних – 20% (через неспроможний рубець на матці внаслідок попередньої операції кесарева розтину).

Привертає увагу наявність вад внутрішньоутробного розвитку новонародженого при високому рівні гомоцистеїну у вагітної. Так, у матері дитини з вродженою вадою розвитку травного каналу (атрезія стравоходу, низька форма, трахеостравохідна норія) рівень гомоцистеїну становив 12,40 мкмоль/л.

У групі вагітних з ГХ випадки ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС, синдрому дихальних розладів (РДС) становили 20%, асфіксії – 20%, в групі з преєклампсією – 20%, відповідно асфіксії – 20%, в групі вагітних з дистресом плода асфіксії становили – 5% випадків, в групі здорових вагітних – 5% випадків асфіксії відповідно.

У групі вагітних з дистресом плода після проведеної патогенетичної комплексної терапії рівень гомоцистеїну знизився вдвічі, не було зареєстровано народжень дітей з асфіксією та розвитком у подальшому ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС та РДС.

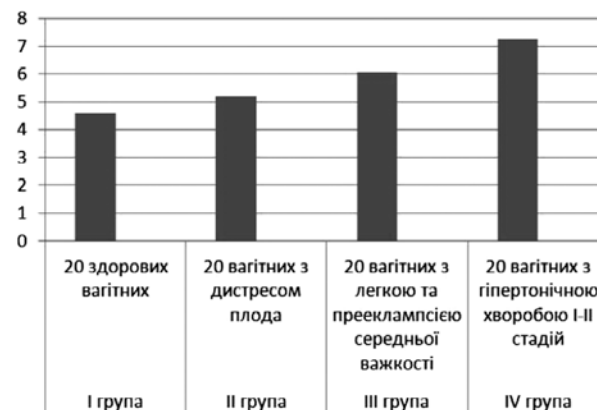
Терапія включала комплексний біологічний препарат Плацента композитум, що володіє судинорозширювальною та венотонізуювальною дією. Препарат усуває спазм судин, зменшує АТ, покращує мікроциркуляцію та трофіку тканин, зменшує вплив спровокованого гіпергомоцистеїнемією мікротромбоутворення на єдину систему мати – плацента – плід. За рахунок покращання мікроциркуляції та прискорення виведення продуктів метаболізму, препарат володіє дезінтоксикаційною та певною анальгезивною дією. Препаратом, що активізує та регулює ферментні системи циклу Кребса, усуває гіпоксію тканин, має метаболічну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію, покращує перебіг репаративних процесів став Коензим композитум. У комплексну терапію включали метаболічний препарат з вираженою антигіпоксичною дією – актовегін, а також есенціале, метіонін, вітамін Е та магnezії сульфат. У той самий час застосування

традиційного лікувального комплексу меншою мірою впливає на зазначені процеси.

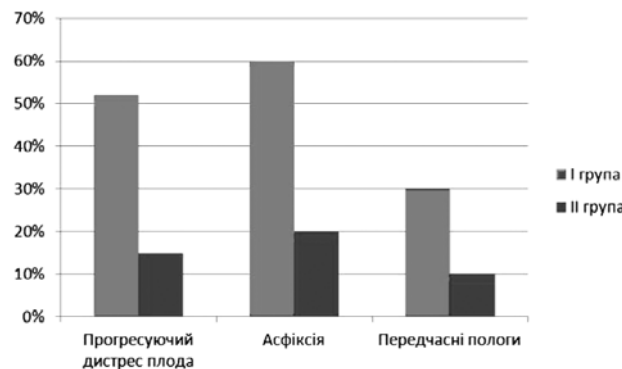
У групах вагітних з гіпертензивними розладами з дистресом плода було 40 вагітних, що становило 35% випадків, вони були поділені на 2 групи по 20 чоловік. Вагітні 1-ї групи отримували базисну терапію: ніфедипін, клофелін, дибазол, есенціале, магnezії сульфат, вітаміни С, Е, папаверин, цитохромом С. Пацієнтки 2-ї групи – запропоновану схему лікування, яка включала препарати Плацента композитум, Коензим композитум, вітамін Е, магnezії сульфат та метіонін. У 1-й групі відсоток прогресивного дистресу плода склав 52%, у 2-й групі – 15%, кількість асфіксій в 1-й групі становила – 60%, в 2-й групі – 20%, передчасні пологи в 1-й групі становили 30%, в 2-й – 10% (мал. 2).

Рівень гомоцистеїну в 1-й групі був 10,5 мкмоль/л до лікування та 9,8 мкмоль/л після, у 2-й групі – 11,06 мкмоль/л та 8,05 мкмоль/л відповідно (мал. 3).

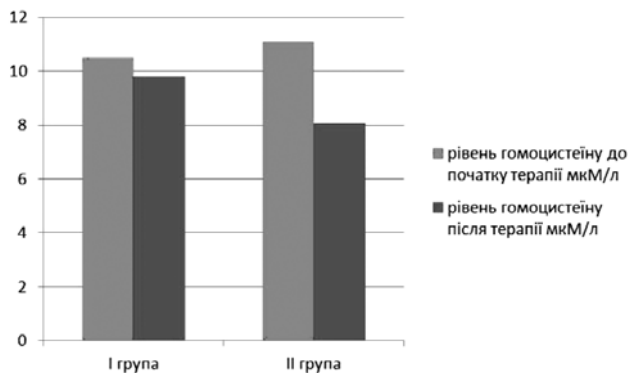
При проведенні лікування у пацієнток 1-ї групи спостерігались побічні явища, які характеризувались нудотою, закрепом, підвищеним потовиділенням, тахікардією за рахунок поєднання дії наведених вище препаратів на гладком'язову тканину організму. Відзначали порушення реологічних властивостей крові в бік схильності до тромбоутворення шляхом сповільнення кровотоку, що в свою чергу порушує тканинний метаболізм і призводить до перекисного окиснення білків і ліпідів. Тканини стають більш чутливими до гіпоксичного враження, внаслідок чого створюється хибне коло.



Мал. 1. Зв'язок рівня гомоцистеїну та ускладнень вагітності



Мал. 2. Ефективність базисної терапії гіпергомоцистеїнемії та запропонованої схеми лікування на зменшення ускладнень вагітності



Мал. 3. Ефективність базисної терапії гіпергомоцистеїнемії та запропонованої схеми лікування на зниження гомоцистеїну в крові

Відсутність побічних явищ та досягнення більш високого терапевтичного ефекту при лікуванні пацієнток 2-ї групи була зумовлена включенням до схеми терапії комплексних біологічних препаратів Плацента композитум і Коензим композитум, наднизькі дози діючих речовин яких не є токсичними для організму людини та чинять регулювальну, ініціовальну та стимулювальну дію. Препарати здійснюють біорегуляційний патогенетичний вплив на організм, безпосередньо спрямований на механізм розвитку захворювання, що визначає високу ефективність лікування та запобігання розвитку ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Гіпергомоцистеїнемія у вагітних частіше зумовлена генетичними дефектами метаболізму гомоцистеїну, та є предиктором виникнення гіпертензивних розладів, дистресу плода, хронічної плацентарної недостатності, які посідають перші місця в структурі перинатальної захворюваності і смертності останні кілька років.

2. Визначення рівня гомоцистеїну в плазмі вагітних з груп ризику з розвитку гіпертензивних розладів допоможе коригувати судинні порушення в даного контингенту вагітних, що позитивно впливатиме на репродуктивні показники зокрема.

3. Запропонована нами схема патогенетичного обґрунтування лікування ефективно знижує кількість патологічних передчасних пологів, рівень гомоцистеїну, дистресу плода, кількість народження дітей з асфіксією та розвитку у них в подальшому ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС та РДС.

4. Реалізація патогенетичного біорегуляційного підходу за допомогою препаратів Плацента композитум і Коензим композитум забезпечують високоефективну та безпечну терапію дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами.

Современные аспекты диагностики и терапии дистресса плода и ранних сосудистых нарушений у беременных

Н.А. Гайструк, О.О. Мазченко, М.В. Надеждин

Гомоцистеин, будучи заменимой аминокислотой, играет существенную роль в поддержании адекватных гемодинамических процессов в единой системе мать–плацента–плод, метаболизме аминокислот и витаминов.

Предиктором развития целого ряда акушерских осложнений и внутриутробных пороков является гипергомоцистеинемия. Раскрытие закономерностей биохимических превращений го-

моцистеина в процессе его метаболизма, а также факторов, непосредственно влияющих на него, остаются актуальными, так как позволяют определить особенности аспектов этиологии и патогенеза дистресса плода, хронической плацентарной недостаточности, невынашивания беременности, задержки внутриутробного развития плода, привычных выкидышей, отслойки плаценты, поздних гестозов, в частности гипертензивных расстройств в виде преэклампсии и эклампсии. Что в свою очередь открывает новые возможности предотвращения и перспективы внедрения патогенетической терапии сосудистых нарушений во время беременности, эффективно влиять на процент перинатальных осложнений, показатели заболеваемости в период беременности и родов.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства, гомоцистеин, дистресс плода, патогенетическая терапия.

Modern aspects of diagnosis and treatment of fetal distress and early vascular damage in pregnant women

N.A. Gaystruk, O.O. Mazchenko, M.V. Nadezhdin

Homocysteine, being replaceable amino acids play an important role in maintaining adequate hemodynamic processes in a single system mother-placenta-fetus, metabolism of amino acids and vitamins.

Predictors of a number of obstetric complications and perinatal defects are hyperhomocysteinemia. Opening patterns of biochemical changes in the process of homocysteine metabolism, as well as factors directly affecting it, remain valid, because can highlight features of aspects of etiology and pathogenesis of fetal distress, chronic placental insufficiency, prematurity, intrauterine growth retardation, the usual miscarriages, placental abruption, late gestosis, in particular, hypertensive disorders in the form of pre-eclampsia and eclampsia. Which in turn opens up new opportunities for prevention and prospects of pathogenetic therapy of vascular disorders during pregnancy, to effectively influence the rate of perinatal complications, morbidity during pregnancy and childbirth.

Key words: hypertensive disorders, homocysteine, fetal distress, pathogenetic therapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубенко М.Ю. Патогенетичне обґрунтування профілактики плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом. // Автореф. дис. д-ра мед. наук. – 2012. – 31 с.
2. Татарченко И., Молокова Е., Морозова О., Фатеева Л. Оценка влияния артериальной гипертензии у беременных на гемодинамику в системе мать–плацента–плод и развитие плода // Врач. 2007. – № 3.0. – С. 98–100.
3. Макаров О.В., Озолина Л.А., Шайкова Д.А., Кашежева А.З. Патогенетические аспекты развития акушерской патологии при гипергомоцистеинемии // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 3–5.
4. Руководство пользователя IMMULITE®-1000 Automated Immunoassay System, „Академічна клініка” з визначення гомоцистеїну. – Internet. – 2010.
5. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца // Cons. Med. Болезни сердца и сосудов. 2007/2(2).
6. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase. J. Biol. Chem., 2008. – V. 283. – P. 8939–8945.
7. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. J. Appl. Genet., 2008. – V. 49. – P. 267–282.
8. Virtanen J.K., Vuolteenainen S., Alftan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study. J. Intl. Med., 2005. – V. 257. –P. 255–262.
9. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA, 2002. – V. 288. – P. 2015–2022.