

УДК 616 – 053.1 – 07 : 618.2 : 612.11

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

А.Р. Плоцкий, ассистент; Т.Ю. Егорова, к.м.н., доцент;
А.В. Наумов, к.м.н.

Кафедра акушерства и гинекологии

ЦНИЛ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Проведено изучение уровня общего гомоцистеина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у 188 пациенток. Установлено, что имеет место повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови беременных женщин при наличии некоторых видов врожденных аномалий у плода. Определение уровня гомоцистеина у женщин на прегравидарном этапе позволяет оценить адекватность проводимой пренатальной подготовки.

Ключевые слова: гомоцистеин, беременность, пороки развития плода.

The level of plasma total homocysteine has been assessed in 188 women by high-performed liquid chromatography. It has been determined that there is a verified increased level of homocysteine in blood plasma of pregnant women in some kinds of congenital birth defects. Determining the level of total plasma homocysteine in females before pregnancy gives the possibility to assess adequacy of the performed preconceptual preparation.

Key words: homocysteine, pregnancy, congenital birth defects.

Введение

Врожденные пороки развития плода оказывают неблагоприятное влияние на демографические показатели, устойчиво занимая ведущие позиции в структуре перинатальной и младенческой смертности [5]. В настоящее время основным методом диагностики врожденных аномалий является ультразвуковое исследование. Биохимические методы диагностики практически не используются в деятельности акушеров-гинекологов и генетиков. В последнее время в литературе огромное внимание уделяется роли гомоцистеина в генезе пороков развития плода [1, 10, 11, 15]. Однако данные об этом достаточно противоречивы, большинство работ посвящено изучению связи гомоцистеина с пороками нервной трубки у плода [9, 13], отсутствуют диагностические критерии определения уровня гомоцистеина в биологических средах организма, что позволило бы использовать его в пренатальной диагностике. Поэтому целью работы явилось установление диагностической роли определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин для выявления врожденных пороков развития плода.

Материал и методы

Проведено обследование 188 пациенток. Основную группу составили 104 беременные женщины,

у которых при ультразвуковом исследовании либо при использовании методов инвазивной диагностики были выявлены врожденные пороки развития плода. В группу сравнения вошли 52 пациентки, беременность у которых закончилась рождением здоровых детей без каких-либо врожденных аномалий развития, катамнез которых прослежен в течение года. Дополнительно обследованы 32 женщины вне беременности, у которых проводилась оценка адекватности пренатальной подготовки витаминными препаратами. У всех обследованных женщин в плазме крови был изучен уровень общего гомоцистеина (tHcy) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией. Обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрической статистики. Для сравнения независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – критерий Уилкоксона. Данные представлены в виде медианы значений и интерквартильного размаха с описанием значения 25 и 75 перцентилей. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для оценки эффективности лабораторного теста использовался метод построения ROC-кривой, при помощи метода четырехпольных таблиц рассчитывались чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного результата теста [3, 6].

Таблица 1 – Уровень общего гомоцистеина в плазме крови беременных женщин основной группы и группы сравнения

Исследуемая группа	N	tHcy в плазме крови (Ме, 25% – 75%)	P
Гидроцефалия	12	6,8 (6,05 – 7,37)	0,024
Пороки нервной трубки	8	7,17 (6,39 – 7,47)	0,036
Пороки передней брюшной стенки	8	6,71 (6,09 – 8,76)	0,022
Хромосомные аномалии	5	7,14 (6,75 – 8,27)	0,016
Врожденные пороки сердца	17	5,36 (5,04 – 6,3)	0,738
Диафрагмальная грыжа	4	8,9 (8,12 – 16,15)	0,002
Шейная гигрома	4	7,81 (6,56 – 9,24)	0,028
Скелетные дисплазии	11	6,59 (5,23 – 7,29)	0,198
Пороки легких	6	5,99 (5,36 – 6,46)	0,979
Поликистоз почек	6	8,32 (5,9 – 11,16)	0,029
Расщелины лица	6	5,18 (3,58 – 5,91)	0,145
Перинатальные опухоли	4	8,0 (6,26 – 9,26)	0,052
Атрезия пищевода	3	7,75 (6,89 – 13,01)	0,016
Множественные пороки развития	10	9,91 (6,93 – 12,38)	0,00004
Всего:	104	6,75 (5,7 – 8,3)	0,0001
Группа сравнения	52	5,81 (4,8 – 6,77)	–

Результаты и обсуждение

Уровень общего гомоцистеина в плазме крови беременных женщин представлен в таблице 1.

Из приведенной таблицы видно, что среди женщин основной группы уровень гомоцистеина в плазме крови достоверно превышал показатели у женщин группы сравнения. Это отмечено при наличии у плода гидроцефалии, пороков развития нервной трубки, пороков передней брюшной стенки, атрезии пищевода, диафрагмальной грыжи, хромосомных аномалий, шейной гигромы, поликистоза почек и, что особенно показательно, при множественных пороках развития, где уровень гомоцистеина в плазме крови практически в два раза превышал показатели у женщин группы сравнения. Отмечено повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови при скелетных дисплазиях и опухолях, возникших в перинатальном периоде, однако это не носило статистически значимый характер. Наконец, при выявлении у плода расщелин лица, врожденных пороков сердца и пороков развития легких нами не установлено различий в содержании общего гомоцистеина.

При построении ROC-кривых и четырехпольных таблиц мы установили, что при точке разделения 7,91 мкмоль/л чувствительность составляет 26,9%, специфичность 96,1%, прогностическая ценность положительного результата – 93,3%. За точку разделения была принята максимальная концентрация гомоцистеина в плазме крови у женщин группы сравнения, при которой не было зарегистрировано врожденных пороков развития плода. Несмотря на относительно невысокую чувствительность, следует обратить внимание на то, что при уровне гомоцистеина менее 7,91 мкмоль/л у плода выявлялись в основном пороки передней

брюшной стенки, пороки центральной нервной системы, врожденные пороки сердца, расщелины лица, т.е. состояния, не представляющие серьезных затруднений при проведении пренатальной диагностики. К примеру, омфалоцеле и гастрошизис легко диагностируются при ультразвуковом исследовании. Грубые пороки сердца видны при двухмерной эхографии [7], внедрение в практику цветной доплерометрии приведет к диагностике более тонких структурных аномалий, а развитие кардиохирургии в нашей стране позволяет надеяться на адекватную коррекцию этих пороков. С другой стороны, при уровне гомоцистеина, превышающем 7,91 мкмоль/л, регистрировались множественные врожденные аномалии развития, опухоли, возникшие в перинатальном периоде, поликистоз почек, атрезии пищевода, диафрагмальные грыжи, т.е. состояния, которые характеризуются поздней манифестацией, представляют серьезные затруднения при проведении пренатальной диагностики или имеют неблагоприятный прогноз для жизни. Это позволяет сформировать группу риска беременных женщин для проведения углубленного поиска врожденных аномалий плода с использованием ультразвуковой аппаратуры экспертного класса и специалистами, имеющими достаточный опыт работы в пренатальной диагностике.

Следует отметить, что уровень гомоцистеина, который мы определяли при беременности, относится ко второму триместру. Однако при нормально протекающем гестационном процессе отмечается снижение концентрации гомоцистеина в плазме крови ввиду физиологической гемодилюции, снижения уровня альбуминов – основного транспортного белка гомоцистеина, повышения активности ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина и в связи с повышенной потребностью растущего плода в метионине [12]. Снижение концентрации гомоцистеина в плазме крови происходит на рубеже 1-2 триместра беременности. Поэтому в момент зачатия на эмбрион действуют, вероятно, гораздо более высокие концентрации гомоцистеина. Это может быть неблагоприятным фактором, т.к. к 7-8 неделе беременности практически все органы плода сформированы [2]. Исходя из этого, назначение терапии, направленной на снижение высокого уровня гомоцистеина в плазме крови, должно играть протективную роль [14].

Использование фолиевой кислоты в прегравидарной подготовке женщин официально регламентировано приказом Управления охраны здоровья Гродненской области с 1998 года [5], тем не менее, в последнее десятилетие не отмечается снижения количества возникающих пороков развития плода

и смертности детей от врожденных аномалий [4]. Поэтому для оценки эффективности прекоцептивной подготовки мы провели исследование уровня гомоцистеина в плазме крови у 32 молодых нерожавших женщин до и после назначения им витаминных препаратов. Исходный уровень гомоцистеина (медиана) превышал точку разделения, установленную нами (7,91 мкмоль/л), при котором при беременности возникали грубые аномалии развития. Пациентки были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе назначалась только фолиевая кислота, а во второй дополнительно витамин В₁₂ в терапевтических дозах. Установлено, что в первой подгруппе произошло снижение уровня гомоцистеина в плазме крови с 8,98 (7,69 – 10,54) мкмоль/л до 7,48 (6,22 – 9,26) мкмоль/л или на 17% ($p < 0,05$), а во второй – с 8,33 (7,07 – 9,57) мкмоль/л до 6,16 (5,56 – 6,85) мкмоль/л или на 26%, ($p < 0,001$) т.е. было более эффективным. Это имеет метаболическое обоснование, поскольку переход гомоцистеина в метионин осуществляется метионин синтазой. Это В₁₂-зависимый фермент и метильная группа от 5-метилтетрагидрофолата может вступать в реакции только при достаточном количестве витамина В₁₂. В случае же дефицита его фолиевая кислота оказывается «не у дел», что носит название «фолатной ловушки» [16]. Известно достаточное количество публикаций о так называемом «субклиническом» дефиците кобаламина [8], когда метаболическая недостаточность не проявляется ни мегалобластной анемией, ни неврологическими нарушениями. Поэтому, с нашей точки зрения, применение фолиевой кислоты вместе с витамином В₁₂, традиционно использующееся в терапевтической практике и незаслуженно «забытое» в акушерстве, необходимо для адекватного метаболизма гомоцистеина.

Выводы

Высокий уровень гомоцистеина в плазме крови беременных женщин ассоциируется с наличием определенных видов врожденных пороков развития плода, что необходимо использовать в пренатальной диагностике.

Изучение концентрации гомоцистеина в плазме крови женщин до наступления планируемой беременности позволяет оценить адекватность проводимой прекоцептивной подготовки и своевременно корректировать имеющиеся метаболические нарушения в целях профилактики возникновения врожденных аномалий у плода.

Литература

1. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария [и др.]; под ред. А.Д. Макацария. – Москва: Трианда-Х, 2005. – 220 с.
2. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Р.Ромеро [и др.]; под общ. ред. Р.Ромеро. – Москва. Медицина, 1994. – 448.
3. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
4. Сборники статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 1992 – 2007 гг.
5. Управление системой перинатальных технологий на региональном уровне / Р.А. Часнойть [и др.]. – Гродно, 2000. – 376 с.
6. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
7. Шарыкин, А.С. Современные возможности пренатальной диагностики пороков сердца / А.С. Шарыкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 6. – С. 9 – 15.
8. Carmel, R. Mild cobalamin deficiency / R. Carmel // West J Med. – 1998. – Vol. 168, № 6. – P. 522 – 523.
9. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism / C.A. Hobbs [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol 81, № 1. – P. 147 – 153.
10. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview / N.M. van der Put [et al.] // Exp Biol Med. – 2001. – Vol. 226, № 4. – P. 243 – 270.
11. Fowler, B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes / B. Fowler // Semin Vasc Med. – 2005. Vol. 5, № 2. – P. 77 – 86.
12. Homocysteine – a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynecological disorders? / R. Obwegeser [et al.] // Hum Reprod Update. – 1999. – Vol. 5, № 1. – P. 64 – 72.
13. Morphogenetic movements during cranial neural tube closure in the chick embryo and the effect of homocysteine / M.R. Brouns [et al.] // Anat Embryol. – 2005. – Vol. 210, № 2. – P. 81 – 90.
14. Oakley, G.P.Jr. When will we eliminate folic acid-preventable spina bifida? / G.P.Jr. Oakley // Epidemiology. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. – 362 – 366.
15. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions / M. Medina [et al.] // Eur J Biochem. – 2001. – Vol. 268, № 14. – P. 3871 – 3882.
16. Sauer, H. Cobalamin dependent methionine synthesis and methylfolate-trap in human vitamin B12 deficiency / H. Sauer, W. Wilmanns // Br J Haematol. – 1977. – Vol. 36, № 2. – P.189 – 198.

Поступила 10.06.08