



## ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ С НАЛИЧИЕМ И БЕЗ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Кодирова Дилдора Аллаёровна  
Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна

*Научно-производственное предприятие "Қон препаратлари"*

Хаджиметов Абдугафур Ахатович

*Ташкентский государственный стоматологический институт*

**Аннотация:** Целью данного исследования явилось изучение динамики гомоцистеина во взаимосвязи функциональным состоянием тромбоцитов у пациенток с невынашиванием беременности. Обследовано 78 женщин в возрасте от 18 до 26 лет, 24 их, которых (1 –я группа) были пациентки с начавшимся выкидышем, получавшие препараты фолиевой кислоты и витамины группы В и (2-я группа), с прервавшейся беременностью. Изучено агрегационная активность тромбоцитов, уровень гомоцистеина. У женщин с невынашиванием беременности выявлены изменения в обмене гомоцистеина и повышение агрегационной активности кровяных пластинок, что указывают на их тесную взаимосвязь.

**Ключевые слова:** *Невынашивание беременности, гомоцистеин, агрегационная активность тромбоцитов.*

### Введение

Невынашивание беременности, в настоящее время, определяется как повторяющаяся остановка развития беременности. Существует много синдромов, связанных с привычным невынашиванием беременности: анатомические аномалии, гормональные нарушения, хромосомные дефекты, нарушения в состоянии свертывающей системы крови.

В последнее время доказано, что имеется тесная взаимосвязь между развитием морфофункционального состояния организма и реологических свойств крови, во многом обусловленная уровнем активности тромбоцитов. При этом изменения функциональных свойств тромбоцитов зачастую играют существенную роль в инициации и прогрессировании тромбообразования. С этой точки зрения, исследование состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза и содержания гомоцистеина в крови пациентов невынашиванием беременности представляет значительный интерес, так как параллельно существующие нарушения в этих звеньях механизма гемокоагуляции являются дополнительным фактором, провоцирующим развитие тромбоза.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в патогенезе сосудистых заболеваний важную роль играют циркулирующие в крови факторы



воспаления и прокоагулянты, к числу которых относится и гомоцистеин. Согласно многочисленным исследованиям, частота выявления гипергомоцистеинемии составляет около 5% в общей популяции. Это и послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории многочисленных сосудистых заболеваний и выделением гипергомоцистеинемии отдельной строкой в классификации тромбофилических состояний. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, механизмы неблагоприятного влияния гомоцистеина на сосудистое русло при различных заболеваниях, являются еще малоизученными. Требуют уточнения вопросы взаимоотношения гомоцистеина с системой внутрисосудистого свертывания крови, его роли в развитии таких осложнений как невынашивание беременности. Необходимо отметить, что гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития тромбозов. Кроме того, высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток. На основании вышеизложенного целью нашего исследования явилось изучение динамики гомоцистеина во взаимосвязи функциональным состоянием тромбоцитов у пациенток с невынашиванием беременности.

### **Материал и методы исследования**

Было обследовано 78 женщин в возрасте от 18 до 26 лет, 24 их которых (1 – я группа) были пациентки с начавшимся выкидышем, получавшие препараты фолиевой кислоты и витамины группы В, с целью коррекции гипергомоцистеинемии и сохранившие беременность. У 54 пациенток (2-я группа), с прервавшейся беременностью. Срок беременности женщин контрольной, первой и второй группах составлял  $8,27 \pm 1,60$ ,  $7,50 \pm 2,19$ ,  $7,60 \pm 2,40$  недели, соответственно. Контрольную группу составили 18 пациенток с нормальным течением гестационного процесса.

Определение тромбоцитарной формулы проводилось с помощью проточной цитометрии на гемализаторе "COBAS MICROS" (фирма ROCHE Diagnostics, Швейцария). Внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа по А.С.Шитиковой в модификации Г.Ф.Сумской. Для определения внутрисосудистой активности тромбоцитов берутую кровь из локтевой вены 2 мл в силиконированную центрифужную пробирку с 8 мл раствора глутаральдегида центрифугировали 6 мин. при 1000 об/мин. Супернатант перемешивали пипеткой и заполняли камеру Горяева, которую затем помещали на 20 мин. в увлажненную чашку Петри. Под фазовоконтрастным микроскопом определяли процентное распределение различных выше форм тромбоцитов на 200 клеток.



Гомоцистеин сыворотки крови вычисляли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующий набор реактивов фирмы «HUMAN». Чувствительность метода определения содержания гомоцистеина составляет 1 мкмоль/л. В условиях нормы данный показатель варьирует в пределах от 4,1 до 15,7 мкмоль/л ( $M \pm 2\sigma$ ). Концентрация гомоцистеина свыше 15,7 мкмоль/л расценивалась нами как гипергомоцистеинемия.

Статистические исследования выполнены с применением программы Stadia. Данные представлены в виде средних арифметических и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости «р» при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

При оценке анамнестических данных установлено отсутствие достоверных различий между анализируемыми факторами, которые в той или иной степени могли способствовать развитию НБ: социальные аспекты, перенесенные и сопутствующие экстрагенитальные и гинекологические заболевания, характер менструальной и детородной функций, что подтверждает то, что женщины сравниваемых групп сопоставимы по этим критериям. Средняя концентрация ГЦ плазмы в контрольной группе составила  $8,3 \pm 0,9$  мкмоль/л. Значимой корреляции между содержанием ГЦ в плазме и такими факторами, как ожирение и уровень физической активности не наблюдалось. Значения ГЦ выше 11,0 мкмоль/л расценивали как гипергомоцистеинемию. Частота встречаемости ГЦ в контрольной группе составила 6,9%. При анализе данных о концентрации гомоцистеина в плазме крови в группе пациенток с начавшимся выкидышем, но сохранивших беременность, это значение составило 12,46 мкмоль/л, что в 1,8 раза больше нормального значения.

Концентрация 11,1—15,0 мкмоль/л, в наших исследованиях оценивался как гипергомоцистеинемия, что уже создает опасность нежелательного взаимодействия этого метаболита с клетками крови и сосудистой стенкой, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска (гипертензия, курение, ожирение и др.), которые являются условиями для развития тромбоскулярной болезни.

На основании содержания гомоцистеина в сыворотке крови беременные с невынашиванием были разделены на три группы: 1-я группа — с нормальным содержанием гомоцистеина; 2-я группа — с умеренной гипергомоцистеинемией; 3-я группа — с высоким содержанием исследуемого метаболита (табл. 1).

Как известно, при высоком содержании циркулирующего гомоцистеина он не может быть полностью нейтрализован из-за возникающей недостаточности синтеза релаксирующего фактора, однако даже в небольших количествах этот



метаболит обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию и тромбоцитам. В таблице 1 показано количество обследуемых лиц, у которых было отмечено указываемый в этой группе содержание гомоцистеина в сыворотке крови. Как видно из таблицы, у большинства женщин с угрозой невынашивания беременности отмечено при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови в пределах 8,1-11,0 мкмоль/л.

**Таблица 1**

**Распределение беременных с невынашиванием по уровню содержания гомоцистеина в сыворотке крови**

Группы	Содержание гомоцистеина мкмоль/л		
	До 8,0	8,1- 11,0	Более 11,0
Здоровые лица (n=18)	3/15	1/ 17	0
I - группа (n=24)	5/19	2/22	1/23
II -группа (n=54)	19/35	47/7	5/49

Анализ агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с невынашиванием беременности, представленной на таблице 2 показал статистически значимое возрастание степени и скорости агрегации тромбоцитов у части больных при индукции процесса АДФ.

**Таблица 2**

**Содержание гомоцистеина и показатели агрегационной активности тромбоцитов у беременных с невынашиванием**

Больные	Содержание гомоцистеина мкмоль/л	Степень агрегации тромбоцитов (АДФ),%
Здоровые лица (n=18)	7,29±0,54	26,34±2,23*
I - группа (n=24)	9,64±0,82	47,98±3,15*
II -группа (n=54)	12,46±1,23	59,67±4,63*

Примечание: \*- достоверность различий  $P < 0,05$  относительно группы здоровых лиц

Полученные результаты показывают, что между концентрацией гомоцистеина и степенью агрегации тромбоцитов при индукции малыми дозами АДФ у женщин с невынашиванием беременности находятся в прямо пропорциональной зависимости от уровня содержания гомоцистеина в сыворотке крови. Таким образом, представленные данные диктуют необходимость продолжения исследований в рамках предложенного научного видения важной проблемы гипергомоцистеинемии как маркера метаболических изменений у женщин с невынашиванием беременности, в частности гиперактивности тромбоцитов к индуктору АДФ, что необходимо учесть при



оптимизации ведения беременных и профилактики у них тромбоваскулярных осложнений.

### **Выводы**

У женщин с невынашиванием беременности выявлены изменения в обмене гомоцистеина и повышение агрегационной активности кровяных пластинок, что указывает на их тесную взаимосвязь, поэтому раннее обнаружение гипергомоцистеинемии (при поступлении пациентов в клинику), своевременное проведение соответствующей терапии, направленной на снижение содержания гомоцистеина, а также использование комплекса дополнительных противотромботических мероприятий будут являться важным звеном в системе профилактики невынашивания беременности..

### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Андрианова М. Ю., Ройтман Е. В., Исаева А. М., Колесникова И. М., Нуреев М. В. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 4.-С 51-56
2. Баранова, Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. - 2004. - Т. 10, № 1. - С. 12-18.
3. Бутенко А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека // Молодой ученый. — 2016. — №1. — С. 78-82.
4. Генетические нарушения коагуляционного каскада и обмена гомоцистеина в генезе церебрального тромбоза / О. В. Сироткина, Ю. В. Черкас, А. В. Меркулова и др. // Мед. академический журнал. 2004. -Т. 4, № 4. - С. 23-28.
5. Каневская, Н.П. Тромбоцитарно сосудистая система гемостаза при метаболических нарушениях у женщин с артериальной гипертензией: автореф. дис. . канд. мед. наук. - Оренбург, 2003. - 24 с.
6. Козлова, Т.В. Гипергомоцистеинемия как клиническое проявление риска тромбозов / Т.В. Козлова // Клин, медицина. 2005. - № 2. - С. 9-11.
7. Клинические аспекты гиперцистеинемии: монография / под ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина [и др.]. - ГрГМУ, 2011. - 292 с.
8. Макаренко, М.В. Ведение беременных с синдромом задержки роста плода на фоне тромбофилии и гипергомоцистеинемии / М.В. Макаренко // Семейная медицина. - 2014. - № 3 (53). - С. 155.
9. Наумов, А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневич, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - Т. 49, № 4 - С. 9-19.
10. Уровень гомоцистеина и показателей агрегации тромбоцитов у больных с нарушением мозгового кровообращения / Z. Sabaliauskiene, P.



Gribauskas, V. Gaigalaite [и др.] // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 3. - С. 75-79.

11. Шилова, А.Н. Тромбоэмболия легочных артерий на фоне гипергомоцистеинемии / А.Н. Шилова, А.А. Карпенко, Ю.Е. Клеванец // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2015. - Т. 21, № 1. - С. 25-28.

12. 13. Шевченко, О.П. Гомоцистеин новый фактор риска атеросклероза и тромбоза / О.П. Шевченко // Клин. лаб. диагностика. - 2004. - № 10. - С. 25-31.

13. Шитикова, А.С. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике / А.С. Шитикова, Л.Р. Тарковская, В.Д. Каргин // Клин. лаб. диагностика. 1997. - № 2. - С. 23-25.

14. Perla-Kajan J., Twardowski T., and Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans // Amino Acids (2007) 32: 561–572

15. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases // Arch Med Sci 1, February / 2012. P. 138–153.

