

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИВОРТИНА АСПАРТАТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

**Дука Ю.М.**

*Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии  
факультета последипломного образования,  
доцент*

**Жержова Т.А.**

*Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии  
факультета последипломного образования,  
доцент*

## EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF TIVORTINE ASPARTATE IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERGOMOCYSTEINEMIA

**Duka Y.M.**

*State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Faculty of Postgraduate Education,  
Associate Professor*

**Zherzhova T.A.**

*State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Faculty of Postgraduate Education,  
Associate Professor*

### АННОТАЦИЯ

Статья посвящена вопросам влияния высоких уровней гомоцистеина на риски возникновения акушерских осложнений и перинатальных потерь. Под наблюдением находились 50 беременных женщин с угрожающим самопроизвольным абортom, у которых была выявлена гипергомоцистеинемия (ГГЦ) различной степени. Проведено изучение показателей липидного обмена и системы гемостаза у беременных женщин с ожирением на фоне гипергомоцистеинемии, разработаны пути коррекции выявленных нарушений медикаментозными методами для снижения материнских и перинатальных осложнений. Доказано обоснованное применение препарата Тивортина аспартата, как донатора оксида азота, который обладая способностью уменьшать активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращает образование и развитие атеросклеротических бляшек, включается в процессы фибринолиза, тем самым профилактирует развитие акушерских осложнений и перинатальных потерь.

### ABSTRACT

The article is devoted to the influence of high levels of homocysteine on the risk of obstetric complications and perinatal losses. 50 pregnant women with a threatening self-induced abortion were under observation, who had hyperhomocysteinemia (HHC) of varying degrees. The study of lipid metabolism and hemostasis in pregnant women with obesity on the background of hyperhomocysteinemia was carried out, and ways of correction of the revealed disorders by medicamentous methods for reducing maternal and perinatal complications were developed. The proven use of Tivortin aspartate as a donator of nitric oxide, which has the ability to reduce the activation and adhesion of leukocytes and platelets to the vascular endothelium, prevents the formation and development of atherosclerotic plaques, is involved in fibrinolysis processes, thereby preventing the development of obstetric complications and perinatal losses.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, беременность, тромбофилия, генетическая детерминированность, метилентетрагидрофолатредуктаза.

**Keywords:** homocysteine, pregnancy, thrombophilia, genetic determinateness, methylenetetrahydrofolate reductase.

**Введение.**

Молекулярные механизмы влияния гипергомоцистеинемии на здоровье женщины активно изучаются учеными в последние 20 лет. Стали известны генетические причины и приобретенные факторы риска развития гипергомоцистеинемии, установлена ее роль в развитии артериальных и венозных тромбозов, осложнений беременности, уродств плода, повышенного риска развития онкологических заболеваний [1,3,5].

Наряду с некоторыми другими нарушениями обмена, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым фактором риска развития как атеросклероза, так и различных тромбоассоциированных осложнений. Впервые связь между гомотеинурией и сосудистыми расстройствами описал Gibson et al. в 1964 году. К. McCully доказал связь между выраженной гипергомоцистеинемией и ранним развитием атеросклероза. Однако первые сведения о влиянии даже незначительного повышения уровня гомотеина (ГЦ) в плазме на развитие вазоконстрикции и коронарной болезни сердца появились лишь в 1976 году в работах D. Wilcken и B. Wilcken [2,7].

В последние же годы подтвердилась роль гипергомоцистеинемии в патогенезе не только микроциркуляторных и тромботических осложнений, но и акушерской патологии, включая невынашивание беременности, гестозы, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, дефекты нервной трубки у плода.

В отличие от других генетических и приобретенных (АФС) форм тромбофилии, гипергомоцистеинемия хорошо поддается лечению при своевременном выявлении [5,6,7].

**Целью** проведенного исследования было изучение показателей липидного обмена и системы гемостаза у беременных женщин с ожирением на фоне гипергомоцистеинемии и разработка возможности коррекции выявленных нарушений медикаментозными методами для снижения материнских и перинатальных осложнений.

**Материалы и методы исследования.**

Согласно поставленной цели под наблюдением находились 50 беременных женщин с угрожающим самопроизвольным абортom, у которых

была выявлена гипергомоцистеинемия (ГГЦ) различной степени. Все беременные находились на стационарном наблюдении и лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «ДОС» г. Днепропетровска.

Распределение тематических беременных на группы производилось с учетом индекса массы тела (ИМТ). Во время наблюдения оценивали массу женщины до наступления беременности.

Все женщины были взяты на учет во время настоящей беременности со срока 5-7 недель беременности.

Первую группу составили 22 беременные с ИМТ  $24,2 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>. Вторую клиническую группу составили 28 женщин, у которых индекс массы тела (ИМТ) превышал 25 кг/м<sup>2</sup>. Женщины обеих клинических групп были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток колебался в пределах  $28,4 \pm 1,8$  лет.

Помимо обязательного протокола, в начале исследования и в дальнейшем 1 раз в месяц всем пациенткам проводили исследование показателей коагуляции – активированное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное соотношение (МНС), растворимые фибрин-мономерные комплексы, Д-димер, фибриноген. Мониторировался уровень ГЦ. С целью определения зависимости степени ГГЦ от носительства полиморфизма в генах фолатного обмена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ПДРФ определена частота полиморфных аллелей в генах MTHFR C677T, MTHFR A1298C. Оценивая уровень метаболических нарушений, исследовали показатели склерокомплекса (общий холестерин (ХН), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП),

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Результаты исследования системы гемостаза выявили гиперкоагуляционный синдром за счет повышения активности факторов внутреннего пути свертывания и повышения функциональной активности тромбоцитов (таблица 1).

Таблица 1

**Показатели системы гемостаза у беременных тематических групп**

Показатель	При взятии на учет (5-7 неделя гестации)		Накануне родов в сроке беременности 36-40 недель	
	I гр. (n=22)	II гр. (n=28)	I гр. (n=22)	II гр. (n=28)
АЧТВ, с	33,4±3,6	34,6±3,2	32,2±3,1	37,4±2,9
Каолиновое время, с	94,6±2,1	92,3±1,9	93,8±2,0	98,4±1,6
Тромбиновое время разведения, с	16,4±0,8	17,1±0,9	17,3±0,5	21,1±0,6
РФМК, мг/л	0,34±0,06	0,48±0,08	0,48±0,04	0,62±0,12
Показ. NR (скрин. ВА)	1,24±0,6	1,26±0,8	1,22±0,4	1,31±0,9
Агрегация тромбоцитов, с	19,8±1,2	20,6±0,9	21,1±1,1	26,4±0,8
Фибринолитическая активность, %	6,4±1,2	7,2±0,7	9,6±0,9	8,1±0,6
Степень ретракции, %	46,7±4,1	45,4±4,2	51,5±3,9	48,6±0,9
Гомотеин, мкмоль/л	12,4±3,1	9,1±2,9	9,0±2,8	6,4±2,9
Фибриноген, мг/дл	623±15,6	668±13,4	572±14,9	598±15,2
Д-димер, мкгФЕО/мл	0,8±0,25	0,9±0,2	1,2±0,24	1,87±0,32

Гипергомоцистеинемия выявлена у 32 (45,7%) пациенток. Циркуляция волчаночного антикоагулянта выявлена в 26 (37,1%) случаях.

Мультигенные ассоциации встретились у 11 (50%) пациентки 1-й клинической группы и у 13 (46,4%) пациенток 2-й.

Патогенез развития тромбоза и атеросклероза у лиц с ГГЦ еще до конца не изучен. На ранних этапах исследования тромбогенных механизмов ГЦ исследователи основывались на выявлении нарушений в системе коагуляции у пациентов с тяжелой гипергомоцистеинемией [2,5,6,7].

Таблица 2

**Частота полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы у женщин клинических групп**

	I гр. (n=22) M+m	II гр. (n=28) M+m
C677T ген MTHFR гомозиготное носительство	4 (18,2%)	3 (10,7%)
C677T ген MTHFR гетерозиготное носительство	12 (54,5%)	8 (28,6%)
A1298C ген MTHFR гомозиготное носительство	2 (9,1%)	1 (3,6%)
A1298C ген MTHFR гетерозиготное носительство	18 (81,8%)	19 (67,9%)

Ряд исследователей показали, что данные изменения исчезают, как только пациенты начинают придерживаться соответствующей диеты и получают терапию, снижающую уровень гомоцистеина в плазме крови [9,10].

В 1968 году Ratnoff впервые описал, что окисленный димер гомоцистеина, гомоцистин, способен активировать XII фактор, и, следовательно, внедрение в сосудистую стенку серосодержащих субстанций приводит к возникновению протромботических состояний. На данный момент стали известны и другие потенциальные механизмы возникновения дисфункции эндотелия и поражения его при гипергомоцистеинемии.

Окислительные реакции, запускаемые окислением гомоцистеина и образованием активных форм кислорода, оказывают влияние на клетки, участвующие в гемостазе, вызывая *in vivo* активацию тромбоцитов. Эти процессы являются ключом к разгадке атерогенных и тромбогенных механизмов действия гомоцистеина [8,10].

Помимо эндотелия, гомоцистеин оказывает влияние и на другие участки сосудистой стенки, принимающие участие в атерогенезе. Tsai et al.

(1996) констатируют митогенный эффект гомоцистеина на гладкомышечные клетки сосудов. Welch et al. (1998) связывают этот эффект гомоцистеина с активацией фактора транскрипции NF-kB свободными радикалами. Он, в свою очередь, является важным фактором, способствующим пролиферации этих клеток. Таким образом, во-первых, повышенный уровень гомоцистеина вызывает повреждение сосудистой ткани, нарушая коагулянтный баланс. При этом гомоцистеин может оказывать как непосредственное цитотоксическое влияние на эндотелий, так и повреждать его посредством других молекул.

Кроме того, под влиянием гомоцистеина происходит чрезмерная пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой системы. Избыток же ГЦ может переводиться в циклический эфир гомоцистеин-тиолактон (HSL), а также связываться с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), образуя соединения ЛПНП-HSL которые фагоцитируются макрофагами, участвующими в образовании атеромы [5,6,8,10].

Для липидемического профиля пациенток тематических групп были характерны конкретные показатели, представленные в таблице 3.

Таблица 3

**Липидемический профиль пациенток тематических групп**

Группа / показатель	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)
I гр. (n=22) M+m	5,4±0,3	1,7±0,3	1,01±0,3	3,9±0,41
II гр. (n=28) M+m	6,7±0,2	2,9±0,2	0,76±0,11	4,7±0,46

В данной клинической ситуации, помимо использования кофакторной терапии фолиевой кислотой и витаминами группы В, препаратом выбора стал Тивортин.

Тивортин аспарат оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие. Как донатор оксида азота, Тивортина аспарат уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращая образование и развитие атеросклеротических бляшек, включается в процессы фибринолиза.

В случае гипергомоцистеинемии, гомоцистеин связывает весь доступный арсенал NO, и в циркуляции появляется немодифицированный гомоцистеин. Это приводит к повреждению эндотелия (реакции окисления) с последующим снижением синтеза NO, снижению формирования SNH, а следовательно и защитных функций эндотелия. Гомоцистеин также способен непосредственно нарушать синтез NO путем снижения экскреции эндотелиальной NO-синтетазы или в результате непосредственного разрушения NO в процессе перекисного окисления липидов.

Тивортин аспарат оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие. Как донатор оксида азота, Тивортин аспарат уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращая образование и развитие атеросклеротических бляшек, включается в процессы фибриногенеза.

Препарат применялся у 10 (45,5%) беременных I-й клинической группы и 12 (42,9%) беременных

во 2-й в дозе по 100,0 мл внутривенно капельно в течение 7 дней, затем беременных переводили на пероральную форму по 5 мл (1г) 4 раза в сутки на протяжении 14 дней. Терапия включала 2 курса применения в период с 12 по 14 неделю и затем с 18 по 20 неделю беременности.

Данные, приведенные в таблице 6 свидетельствовали об эффективности проводимой терапии.

Таблица 4

Липидемический профиль пациенток тематических групп через 2 цикла комплексной терапии

Группа / показатель	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)
I гр. (n=22) M±m	5,2±0,15	1,6±0,14	1,1±0,34	3,6±0,34
II гр. (n=28) M±m	5,6±0,34	2,3±0,24	1,064±0,16	3,9±0,21

Течение второй половины беременности не осложнилось возникновением гипертензивных нарушений у наблюдаемых беременных. Отягощала течение беременности хроническая гипертензия, которая имела место у 1 (4,5%) пациентки I клинической группы и 3 (10,7%) беременных второй группы. Проявлений дисфункций со стороны фето-плацентарного комплекса не наблюдалось ни у одной тематической пациентки.

У 1 (4,5%) пациентки из I-ой клинической группы беременность закончилась антенатальной гибелью плода в сроке беременности 35 недель. Женщина была родоразрешена в течение одних суток после уточнения диагноза. Особенностью у данной беременной являлся высокий уровень общего холестерина – 9,1 ммоль/л при ИМТ 22,3 кг/м<sup>2</sup>

Применение Тивортин аспарата у тематических женщин улучшило перинатальные исходы на 75%.

#### Выводы.

1. У пациенток группы риска по развитию неразвивающейся беременности отсутствует физиологическое снижение концентрации ГЦ с наступлением беременности, что является одним из патогенетических звеньев неразвивающейся беременности I триместра.

2. Дефицит фолатов и гипергомоцистеинемия – патологические состояния, современная диагностика которых в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка.

3. Повышенный уровень гомоцистеина осложняет течение беременности, повышает риск репродуктивных потерь, развития плацентарной дисфункции.

4. У женщин с гипергомоцистеинемией патогенетически обоснованным является применение препарата Тивортин аспарата, как донатора оксида азота. Обладая способностью уменьшать активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращает образование и развитие атеросклеротических бляшек, включается

в процессы фибриногенеза, тем самым профилактирует развитие акушерских осложнений и перинатальных потерь.

#### Литература

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Consilium medicum. — 2004. — Т. 10 (№1).
2. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
3. Гузов И.И. Гомоцистеин в акушерской патологии // Интернет (Rambler). — 2003. — февр. — 9. — С.1–8.
4. Ефимов В.С., Цакалоф А.К. Гомоцистеин в патогенезе тромбозов и атеросклероза // Лаборатория медицины, 1994. — №2. — с.44–48.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: РУССО, 2001. — 704 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. — М.: «Триада-Х», 2008. — 152 с.
7. Мамедалиева Н.М., Аимбетова А.Р. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена в генезе неразвивающейся беременности I триместра. // Репродуктивная медицина. Ежеквартальный научно-практический журнал Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, 2007. - №5. — С. 10-16.
8. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А. и др. // Вестн. новых мед. технол. — 2007. — Т. 10 (№1).
9. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. — М.: «МЕДпресс-информ», 2010. — 224 с.
10. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2000. - №4. — С. 48-52.