

1 (21) 2024

ISSN: 2181-0443

RE-HEALTH JOURNAL



Photo by <https://sportishka.com/>

ISSN 2181-0443



9 772181 044005 >

re-health journal

Издается ежеквартально с 2019 года

Журнал зарегистрирован агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (№1297 от 10.06.2019 года). Журнал размещается в Научных электронных библиотеках (eLibrary.ru, CyberLeninka, GoogleScholar, sLIB.uz, SJIF, Readera, «Перечень-изданий.ru», ResearchBib, Directory of Research Journals Indexing и BASE - Bielefeld Academic Search Engine).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.М. Мадазимов

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

З.А. Кахаров

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.Х. Абдурахимов



Учредители: ООО «RE-HEALTH» и Андижанский государственный медицинский институт.

Адрес издательства: 170127, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1.

Тел.: +998941010091, +998975829117

Эл.почта: re-health@mail.ru **Телеграм канал:** t.me/re_healthjournal

Сайт: www.re-health.uz

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Дон А.Н., Кахаров З.А., Хван О.И.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА САПОНИНАМИ	<i>1</i>
<i>Гайбуллаева Д.Ф.</i> РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ	<i>7</i>
<i>Гулямова Д.Н., Мухамедова Н.У.</i> СЛОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ДЕМЬЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	<i>13</i>
<i>Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф., Орзикулова С.Ф., Махсудова Г.</i> СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С НЕОНАТАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	<i>20</i>

РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Гайбуллаева Динара Фатхуллаевна
Ташкентская медицинская академия*

С целью изучения взаимосвязи гипергомоцистеинемии и случаев прерывания беременности проведено проспективное обследование 74 пациенток, среди которых у 28%(21) зарегистрирован угрожающий самопроизвольный выкидыш – I группа, II группа – 38%(28), у которых произошло прерывание беременности до 22 недель и III контрольную группу составили 34% (25) беременных без патологии. Выявлено, что у женщин с невынашиванием имеются высокие уровни экстрагенитальной патологии, отягощенный гинекологический анамнез, сочетающийся с гипергомоцистеинемией.

Ключевые слова: невынашивание, гипергомоцистеинемия.

ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF MISCARRIAGE

In order to study the relationship between hyperhomocysteinemia and cases of termination of pregnancy, a prospective examination of 74 patients was carried out, among whom 28% (21) had a threatened spontaneous miscarriage - group I, group II - 38% (28), who had termination of pregnancy before 22 weeks, and control group III made up 34% (25) of pregnant women without pathology. It was revealed that women with miscarriage have high levels of extragenital pathology, a burdened gynecological history, combined with hyperhomocysteinemia.

Key words: miscarriage, hyperhomocysteinemia.

GIPERGOMOSISTEINEMIYANING SPONTAN ABORT RIVOJLANISHDAGI O'RNII

Giperhomosisteinemiya va homiladorlikni tugatish holatlari o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish uchun 74 bemorni istiqbolli tekshirish o'tkazildi, ularning 28% (21) spontan abort tahdidi bo'lgan - I guruh, II guruh - 38% (28), 22 haftagacha homiladorlikni to'xtatgan va III nazorat guruhi patologiyasiz homilador ayollarning 34% (25) ni tashkil etdi. Homilador ayollarda ekstragenital patologiyaning yuqori darajasi, og'ir ginekologik tarix, giperhomosisteinemiya bilan birlashtirilganligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: abort, giperhomosisteinemiya.

Введение. Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности (Сидельникова В. М., Сухих Г. Т., 2010). Частота невынашивания беременности составляет 10—25 % всех беременностей, 5—10 % — преждевременные роды. На долю недоношенных детей приходится свыше 50 % мертворождений, 70—80 % ранней неонатальной смертности, 60—70 % детской смертности. Недоношенные дети умирают в 30—35 раз чаще, чем доношенные, а перинатальная смертность при невынашивании беременности в 30—40 выше, чем при срочных родах [1,4,9,11].

В этой связи, является актуальным, с точки зрения патогенетического объяснения этого патологического состояния, рассмотрение влияния повышенного уровня гомоцистеина на процессы невынашивания беременности.

Гомоцистеин (ГЦ) — незаменимая аминокислота, которая была синтезирована еще в начале XX века (De Vigneaud, 1932). В 1962 году Carson et al. впервые опубликовали данные о нарушениях обмена ГЦ у пациентов с умственной отсталостью. С этого момента началась «эра гомоцистеина». В 1969 году Mudd et al. установил генетическую причину повышения ГЦ.

В 1975 году Kilmer McCully подтвердил связь гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с развитием повреждений сосудов и тяжелых заболеваний [7,14]. Эти исследования послужили основой предложенной им гомоцистеиновой теории атеросклероза. Исследования последних 25 лет расширили представления о роли ГГЦ в развитии сосудистых нарушений при различных заболеваниях: тромбоваскулярной болезни, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, эпилепсии, болезни Паркинсона и др. [10,12]. Имеются данные о связи ГГЦ с развитием синдрома Дауна [13].

Известно, что ГГЦ негативно влияет на репродуктивную функцию как женщин и, как следствие, на течение беременности [5,6]. В исследованиях Gubba S.C.(2000) *In vitro* было доказано, что высокий уровень ГЦ, оказывает прямое токсическое действие на эндотелий, при этом увеличиваются тромбоцитарная адгезия, отложение липопротеидов низкой плотности в артериальной стенке, активация коагуляционного каскада, нарушение нормального баланса окислительно-восстановительных реакций. Доказана фундаментальная роль ГЦ в процессах деления клеток и развивающемся эмбрионе[2]. Свободно проникая через фетоплацентарный барьер, ГЦ может приводить к развитию вторичных аутоиммунных реакций, тем самым провоцируя возникновение различных осложнений беременности, включая привычные выкидыши, гипертензивные расстройства, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, дефекты нервной трубки у плода, плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода [5,6]. ГЦ относится к основным маркерам фертильности супружеской пары[1]. Причины ГГЦ многочисленны и разнообразны. В более половины случаев имеется сочетание нескольких факторов, приводящих к повышению уровня ГЦ в крови. Причины нарушения обмена ГЦ делят на врожденные и приобретенные. К врожденным относят генетические дефекты (30%), которые приводят к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм этой кислоты. К приобретенным причинам ГГЦ (70%) относят недостаток поступления с пищей витаминов группы В, наличие вредных привычек, экстрагенитальной патологии, прием лекарственных препаратов и т.д.

Невынашивание беременности является серьезной и социальной проблемой в Республике Узбекистан и по различным причинам достигает уровня 12%-15% среди патологии I триместра беременности. Последние два десятилетия доказано, что женщины, страдающие привычным невынашиванием, имеют те или иные приобретенные нарушения гемостаза. Известно большое количество случаев потери плода по причине таких тромбофилических нарушений как антифосфолипидный синдром (АФС), дефицит антитромбина (АТ) и протеина С и S. Установлено, что гипергомоцистеинемия - фактор риска сосудистой патологии. Исследователи полагают, что повышение содержания гомоцистеина может сопровождать многие осложнения беременности, характеризующиеся повреждением эндотелия и нарушением коагуляционного потенциала. С этих позиций значение гомоцистеина как фактора, способствующего прерыванию беременности, остается до конца неизученным.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи гипергомоцистеинемии и случаев прерывания беременности.

Материалы и методы. Проведено проспективное обследование 74 пациенток, среди которых у 28%(21) зарегистрирован угрожающий самопроизвольный выкидыш – I группа, II группа-38%(28), у которых произошло прерывание беременности до 22 недель и III контрольную группу составили 34% (25) беременных без патологии. Всем женщинам проведен общеклинические исследования (собирали анамнез, общий анализ крови, биохимические исследования, коагулограмма, общий анализ мочи). Гомоцистеин определяли высоко технологичным методом ИХЛА на аппарате ACLTOP 350cts, США. Материалом для исследования служила венозная кровь. Образцы крови получали в утреннее время путем пункции локтевой вены. Ультразвуковое сканирование проводили всем обследованным с

целью установления срока, жизнеспособности плода, установления аномалии развития и стадии самопроизвольного выкидыша. Все беременные дали информационное согласие на обследование.

Результаты исследования. Средний возраст обследованных во всех группах составил $26 \pm 1,23$ лет и существенно не имел отличий в группах. Изучая анамнез у обследованных было выявлено, что в I и во II группах, женщины имели разнообразие экстрагенитальной патологии, патологию при предыдущих беременностях (Таблица №1).

Таблица №1.

Анамнестические данные обследованных групп и уровень гомоцистеина

Патология	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=25
1 самопроизвольный выкидыш	67%(14)*	17%(5)*	4%(1)
2 и более с/п выкидыша	85%(8)**	35%(10)**	-
Заболевания почек	71%(15)**	50%(14)**	-
Анемия	80%(17)**	100%(28)*	16%(4)
Заболевания щитовидной железы.	29%(6)**	32%(9)*	-
Генетические факторы	14%(3)	29%(8)	-
Врожденные аномалии развития (двурогая, седловидная, однорогая матка, наличие перегородки)	-	3%(1)	-
ИМТ			
<19	2,1%(1)	7%(2)	-
>25	42%(9)	25%(7)	-
Уровень Гц Ммоль/л	$13 \pm 0,24$	$15 \pm 0,43$	$5 \pm 0,67$

*p<0,01

** p<0,05

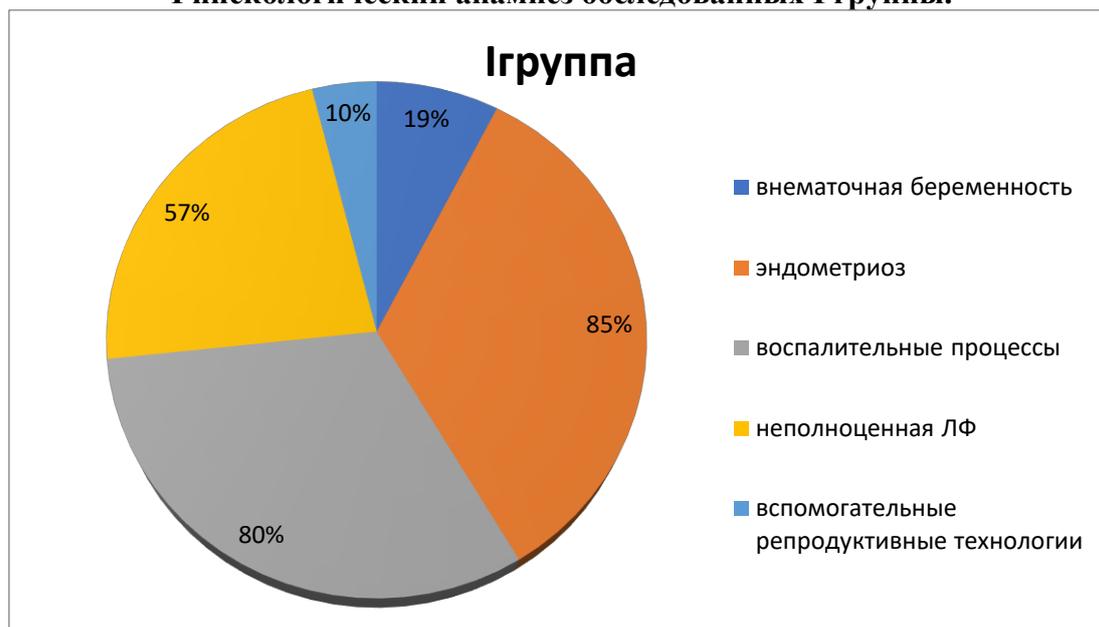
Изучение уровня гомоцистеина в обследованных группах показал значительное увеличение этого параметра в группе, где все же случался самопроизвольный выкидыш. (ОШ=7,8; ОР=5,8). Во II группе Гц также имел повышенные значения. (ОШ=6,1; ОР=6,2).

Кроме того, у обследованных беременных выявлен отягощенный гинекологический анамнез. (Диаграмма №1).

Исследования показали, что в группе с угрожающим самопроизвольным выкидышем огромное значение приобретает эндометриоз 85%, воспалительные процессы женских половых органов 80%, неполноценная лютеиновая фаза (ЛФ) -57%. Немаловажное значение имеет наличие в анамнезе внематочной беременности 19%(4), наступление беременности на фоне использования вспомогательных репродуктивных технологий, которые составили 10%(2) пациентки. Тогда как во второй группе эти факторы имеют несколько низкую частоту встречаемости 10%(3) и 7%(2) соответственно.

Диаграмма №1.

Гинекологический анамнез обследованных I группы.

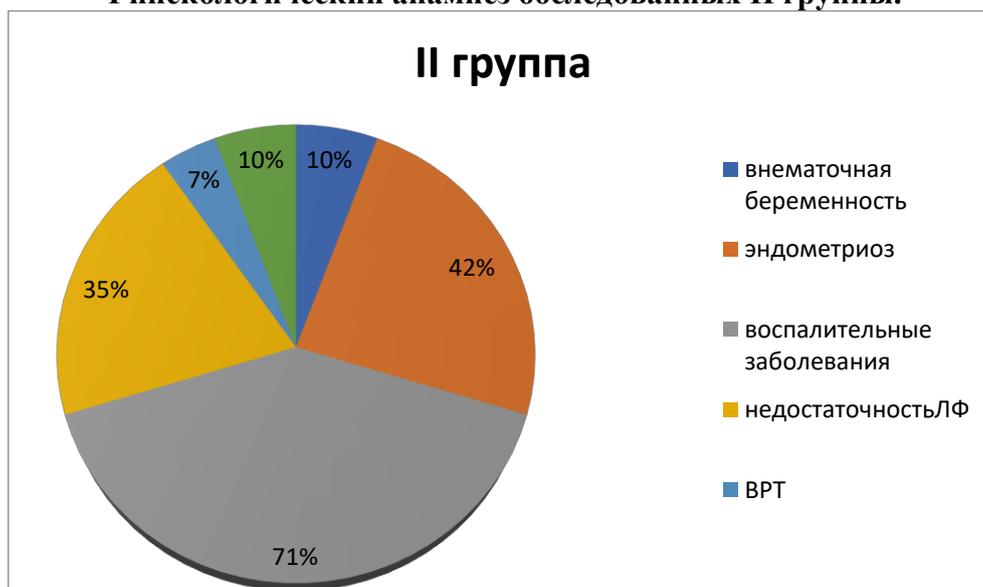


В группе со свершившимся самопроизвольным выкидышем были отмечены высокие показатели воспалительных заболеваний женских половых органов 71%(20) ($p < 0,01$), эндометриоза 42%(12) ($p < 0,05$), наличие аномалий развития матки - 35%(10) ($p < 0,05$). Последний фактор не отмечен в группе с клиническими проявлениями угрожающего самопроизвольного выкидыша.

Следует отметить, что во второй группе зарегистрированы случаи неразвивающейся беременности в 3х случаях - 10%. При этом, во всех трех случаях неразвивающейся беременности уровень гомоцистеина превышал 15,5 мкмоль/л.

Диаграмма №2.

Гинекологический анамнез обследованных II группы.



Обсуждение результатов. ГЦ обладает выраженным токсическим действием, при этом негативные воздействия ГЦ, очень разнообразны. ГЦ вызывает повреждение эндотелиальной выстилки сосудов и запускает процессы коагуляции. В результате этого образуются тромбы и происходит нарушение микроциркуляции в тканях, в том числе в стенке матки и плаценте, что приводит к целому ряду акушерских осложнений как на ранних (дефекты имплантации эмбриона, привычное невынашивание беременности), так и на поздних сроках беременности (гестоз, хроническая плацентарная недостаточность, задержка роста плода, гибель плода) [сидельникова]. ГЦ является фактором риска развития аутоиммунных процессов и антифосфолипидного синдрома, также нарушающих нормальное развитие беременности [15].

Фолатный цикл является сложным каскадным процессом, в котором задействовано много различных ферментов и необходимо наличие фолиевой кислоты и витаминов группы В, прежде всего витамина В12. Основным метаболическим процессом цикла является перенос метильных групп с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы на ГЦ с образованием важной незаменимой аминокислоты — метионина [3,12]. Дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, связанный с особенностями диеты или с недостаточным их усваиванием организмом, а также дефекты в генах фолатного обмена приводят к избыточному накоплению ГЦ в крови и нарушению процессов метилирования в клетке [8]. Все эти процессы, несомненно, влияют на формирование предгравидарного этапа, вызывая эндотелиальную дисфункцию с образованием тромбов, нарушая кровообращение в месте имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Выявлена зависимость отягощенного анамнеза и уровнем содержания гомоцистеина у женщин с невынашиванием беременности. Установлено, что воспалительные заболевания, наличие эндометриоза, эндокринные нарушения в форме НЛФ, пониженный и повышенный ИМТ сопутствуют патологии невынашивания беременности и высоким уровням гомоцистеина. В группе с угрожающим самопроизвольным выкидышем уровень гомоцистеина составил $13 \pm 0,24$ мкмоль/л. ($P < 0,05$), в группе со свершившимся выкидышем $-15,0 \pm 0,43$ мкмоль/л. Гомоцистеин в трех случаях неразвивающейся беременности составил $15,5 \pm 1,26$ мкмоль/л. В контрольной же группе уровень гомоцистеина составил $5,0 \pm 0,67$ мкмоль/л.

Выявлена зависимость уровня ГЦ от числа самопроизвольных выкидышей в анамнезе. Так, у женщин с двумя и более выкидышами достоверно уровень ГЦ выше по сравнению с одним выкидышем.

Таким образом, беременным с воспалительными заболеваниями женских половых органов, заболеваниями мочевыводящих путей, анемией, эндокринными нарушениями, имеющим невынашивание в анамнезе имеют повышенный уровень Гц. Всем женщинам, имеющим осложненный анамнез, необходимо определение уровня гомоцистеина до зачатия и на ранних этапах беременности в целях подготовки к зачатию и, в последующем, осуществлять контроль гомоцистеина в течение беременности для выработки тактики и дальнейшего ведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова О.Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности. // Журнал акушерства и женских болезней. ТХІV, 5, 2015. с. 22-31
2. Бицадзе В.О., Самбунова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2016; 10(1): 38- 48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048>.
3. Гречанина Е.Я. Метионин - незаменимая аминокислота. // Клінічна генетика I пренатальна діагностика. 2013. №1(2). С. 19-35.

4. Dai C., Fei Y., Li J. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed, ResInt*. 2021;2021:6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
5. Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф. Клинико - биохимические аспекты гипергомоцистеинемии при преэклампсии. // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2021.
6. Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф. Уровень гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 2022, 3 (6), 463-472
7. Рахматуллин А.Р. и соавт. Сочетание гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом. // *Артериальная гипертензия*. Т28, №3. 2022., с239-259
8. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М.: Триада-Х; 2005.
9. Саиджалилова Д.Д., Эрматова Х.А. Некоторые аспекты развития преждевременных родов. // *Биология и интегративная медицина*. 2016. №5 (сентябрь-октябрь).
10. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «МИА», 2011.
11. Ткаченко Л.В. и соавт. Невынашивание беременности. // *Вестник ВолгГМУ*. Вып1(53). 2015, с.3-9
12. Pinto S., Fidalgo T., Marques D. et al. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in patients with stroke. In: 16-th Congress on thrombosis and haemostasis. Porto; 2000.
13. Rosenblatt D.S. Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome. *Am. J. Clin. Nutrition*. 1999; 70 (4): 429–30.
14. Xiaoshu Cheng. Updating the Relationship between Hyperhomocysteinemia lowering therapy and Cardiovascular Events. // *Cardiovascular Therapeutics* 31.(2013).e19-e26.
15. Yamada H., Atsumi T., Kato E.H. et al. Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil. Steril*. 2003; 80: 1276–8.