

тяжелых ( $p(\chi^2)=0,027$ ) уровней семиотики соответствующей подшкале психотизма.

***Литература/References:***

1. Quinkler M. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives / M. Quinkler, P. Dahlqvist, E. S. Husebye, O. Кдмре // Eur J Intern Med. – 2015. – № 2. – P. 75-76.
2. Husebye E. S. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I / E. S. Husebye, J. Perheentupa, R. Rautema, O. Кдмре // Journal of Internal Medicine May. – 2009. – № 2. – P. 514-529
3. Boral G. C. Psychoendocrinology and behavior / G. C. Boral // Indian journal of psychiatry. – 1986 – № 28 (1). – P. 3-11.
4. William A. P. The encyclopedia of endocrine diseases and disorders / A. P. William, A. A. Christine. – New York : Infobase Publishing, 2005. – 353 p.
5. Косенко Н. А. Психические нарушения при эндокринопатиях / Н. А. Косенко, Б. Д. Цыганков, В. Г. Косенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6 (148). – С. 107-114. – Kosenko NA. Psychic disorders at endocrinopathies // Cubanian scientific medical herald.- 2014.- N 6 (148). – С. 107-114 (Rus.)
6. Коркина М. В. Психические нарушения при эндокринных заболеваниях / М. В. Коркина. – М.: Психиатрия, 2004. – 327 с. – Korkina MV. Psychic disorders in endocrine diseases.- Moscow: Psychiatry, 2004.- 327 p. (Rus.)
7. Пятницкий Н. Ю. Сравнительная характеристика психических расстройств при разных видах эндокринопатий / Н. Ю. Пятницкий // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 4. – С. 10-13. - Piatnitsky NYu. Comparative characteristics of psychic disorders at different endocrinopathies // Social & clinical psychiatry.- 2001.- N4.- P. 10-13 (Rus.)

Работа поступила в редакцию 10.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.3+618.5]:618.398]-037:616-008.9:577.112.386

*Н. Ю. Богуславська*

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ  
ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК ПРЕДИКТОРА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ  
У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**

*Запорізький державний медичний університет*

**Summary.** Boguslavskaya N. Y. **CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF HOMOCYSTEINE METABOLIC DISORDERS AS PREDICTOR OF PREGNANCY COMPLICATIONS AND DELIVERY IN WOMEN WITH HIGH RISK OF PREGNANCY PROLONGATION.** – Zaporozhskiy State Medical University, e-mail: [cardiology@mail.ru](mailto:cardiology@mail.ru). The aim – to study the connection between the level of homocysteine in pregnant women’s plasma, risk of pregnancy prolongation and peculiarities of the gestational period, the impact of hyperhomocysteinemia on perinatal outcomes of pregnancy. Post-term pregnancy, remains a serious problem in obstetrics, as all authors include it in a group of high risk for the mother, and especially for the fetus and newborn. The frequency of post-term pregnancy ranges from 3.5 to 16%. To study the features of delayed delivery and perinatal outcomes in this case we analysed of 96 pregnant women with prolonged delivery during 2013-2015., who gave birth to children in the

period of 41-42 weeks. As a control group we examined 41 pregnant women, who for clinical and demographic characteristics did not differ from the comparison group, but with delivery in time 37-40 weeks. In order prolongation objective diagnostic data we considered ultrasoundexamination. Thus the majority of pregnant women were found prolongation traditional markers, signs of aging of the placenta (III maturity) with petrificates and (or) oligohydramnios. Only in 3 (7.32%) patients from group 1 were signs of aging placenta, in group 2 were recorded in 1/5 cases. A significant number petrificates and oligohydramnios were rare in isolation, but in conjunction with other symptoms of pregnancy prolongation ultrasound examination was discovered in 20% of patients. The level of homocysteine in the group with prolonged pregnancy (10.76 mmol / l) significantly exceeded the figure in the control group (7.72 mmol / l) ( $p < 0.05$ ). Healthy women with term pregnancy had a minimum value of homocysteine. Levels of homocysteine in the second group correlated with available women delayed childbirth – was higher homocysteine levels before birth, the birth occurred later.

**Key words:** post-term pregnancy, homocysteine.

**Реферат.** Богуславська Н. Ю. **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА КАК ПРЕДИКТОРА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА С ПЕРЕНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ.** Цель: изучить связи между уровнем гомоцистеина в плазме крови беременных женщин и степенью риска перенашивания беременности и особенностями течения гестационного периода, а также влияние гипергомоцистеинемии на перинатальные исходы беременности. Переношенная беременность, частота которой колеблется в пределах 3,5 – 16%, представляет собой серьезную акушерскую проблему с высоким риском для матери, плода и новорожденного. Изучали особенности течения запоздалых родов и перинатальных исходов. Для этого проанализировали данные 96 беременных с пролонгированным родами, которые родили детей в срок 41-42 недели. В контрольную группу вошли 41 беременная, которые по клинико-демографическим признакам не отличались от группы сравнения, но роды у которых произошли в срок 37 - 40 недель. Для объективизации диагностики перенашивания учитывались данные ультразвукового исследования. У большинства беременных были обнаружены традиционные маркеры перенашивания: признаки старения плаценты (III степень зрелости) с петрификатами и/или маловодием. Только у 3 (7,32%) пациенток I группы были признаки старения плаценты, во II группе они регистрировались в у 20% обследованных. Значительное количество петрификатов и маловодие изолированно встречались редко, но в сочетании с другими УЗ симптомами перенашивания беременности имели место у 20% пациенток. Уровень гомоцистеина в группе пролонгированной беременности (10,76 ммоль / л) значительно превышал аналогичный показатель в группе контроля (7,72 ммоль / л;  $p < 0,05$ ). Здоровые женщины со срочной беременностью имели минимальные значения гомоцистеина. Уровни гомоцистеина во второй группе женщин коррелировали со сроком запоздалых родов – чем выше был уровень гомоцистеина до родов, тем позже происходили роды.

**Ключевые слова:** переношенная беременность, гомоцистеин.

**Реферат.** Богуславська Н. Ю. **КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК ПРЕДИКТОРА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ.** Мета дослідження – вивчення зв'язку між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові вагітних жінок і ступенем ризику переношування вагітності та особливостями перебігу гестаційного періоду, вплив гіпергомоцистеїнемії на перинатальні наслідки вагітності. Переношуватися, незважаючи на очевидні успіхи в кількісному скороченні подібних випадків в останні роки, залишається серйозною проблемою в акушерстві, оскільки всі автори включають її в групу високого ризику для матері, а особливо для плода та новонародженого. Частота переношеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16%. З метою вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому, був проведений аналіз 96 вагітних з пролонгованими пологами за 2013-2015 рр., які народили дітей в термін 41-42 тижні. В якості контрольної групи обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялася від групи порівняння, але з пологами в

термін 37-40 тижнів. З метою об'єктивної діагностики переносування ми враховували дані ультразвукового дослідження. При цьому у більшості вагітних були виявлені традиційні маркери переносування: ознаки старіння плаценти (III ступінь зрілості) з петрифікатами і (або) маловоддям. Тільки у 3 (7,32%) пацієнток з 1 групи були ознаки старіння плаценти, у 2 групі реєструвалися в 1/5 випадків. Значна кількість петрифікатів і маловоддя ізольовано зустрічалися рідко, але в поєднанні з іншими УЗ симптомами переносування вагітності виявлялося у 20% пацієнток. Рівень гомоцистеїну в групі пролонгованої вагітності (10,76ммоль/л) значно перевищував аналогічний показник в групі контролю (7,72ммоль/л) ( $p < 0,05$ ). Здорові жінки зі строковою вагітністю мали мінімальні значення гомоцистеїну. Рівні гомоцистеїну в другій групі жінок корелювали із строком запізнiliх пологів – чим вище був рівень гомоцистеїну до пологів, тим пізніше відбувалися пологи.

**Ключові слова:** переносена вагітність, гомоцистеїн.

**Актуальність.** Переносена вагітність, незважаючи на очевидні успіхи в кількісному скороченні подібних випадків в останні роки, залишається серйозною проблемою в акушерстві, оскільки всі автори включають її в групу високого ризику для матері, а особливо для плоду та новонародженого. Частота переносеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16%. Великий діапазон пояснюється різним підходом до визначення поняття переносування вагітності, а також частотою і термінами проведення індукованих пологів. За даними американської асоціації акушерів-гінекологів частота її складає в середньому 10%, а в Європі – близько 3,5-5,92% [1].

Багато питань, що стосуються проблеми переносування вагітності та запізнiliх пологів, до теперішнього часу в достатній мірі не вирішені. До них відносяться: прогнозування результату пологів при переносуванні вагітності, визначення оптимальних строків індукції пологової діяльності при переносуванні, методи підготовки шийки матки до пологів і ведення запізнiliх пологів. Особливого значення набуває диференціальна діагностика переносеної та пролонгованої вагітності, при яких тактика повинна бути різною. У першому випадку – активна тактика ведення пологів, а в другому – консервативне ведення таких жінок, як відзначає А. Н. Стрижаков зі співавт. Також слід приділити увагу вивченню питання біохімічних маркерів прогнозування ризику виникнення даної патології та виникнення ускладнень з боку матері та плоду [2].

У нашій країні розрізняють істинне (біологічне) і уявне (хронологічне) переносування вагітності. Переносеною вважають вагітність, яка триває більше 294 днів (на 14 днів перевищує нормальну). При істинному переносуванні дитина народжується з ознаками біологічної перезрілості (синдром Ballantyne (1902 г.) і Runge (1948 р)): зеленувате забарвлення шкірних покривів, суха «пергаментна» мацерована шкіра, зниження тургору шкіри («старечий вигляд»), відсутність пухового волосся, слабка вираженість підшкірно-жирової клітковини; подовження нігтів пальців рук, «лазневі» стопи і долоні, підвищена щільність кісток черепа (утруднення конфігурації голівки в пологах), вузькі шви і зменшення розмірів джерелець. Однак більшої уваги заслуговують функціональні зміни стану плода, частіше гіпоксичного генезу. Пролонгована вагітність хронологічно теж триває більше 294 днів, але не супроводжується хронічним дистресом плоду і закінчується народженням доношеної зрілої дитини. При пролонгованій вагітності пологи називаються своєчасними, а при істинному переносуванні – запізнiliми. У той же час відомі спостереження, коли новонароджений з ознаками перезрілості народжувався раніше 40 тижнів [3].

Фактори ризику пролонгованої вагітності:

1. Вік вагітної від 20 до 30 років;
2. Порушення функцій яєчників з нерегулярним або подовженим (більше 35 днів) менструальним циклом;
3. Розбіжність терміну вагітності, визначеного за 1-м днем останньої менструації і ультразвуковим скануванням [4].

Механізми, що індукують пологову діяльність в доношені терміні вагітності навіть зараз до кінця не вивчені. Були описані хімічна, плацентарна, теорія «чужорідного тіла», а також ендокринна і механічна.

До сих пір немає єдиної думки про місце основного синтезу цитокінів в процесі

пологів: кілька фахівців вважають, що джерела їх синтезу знаходяться на місцевому рівні, а периферична кров є лише відображенням даного процесу. Але є й інша думка, що лейкоцити периферичної крові набувають специфічні властивості і починають активно продукувати цитокіни в процесі ініціації своєчасних пологів, що сприяє розвитку пологової діяльності. В цьому плані найбільший інтерес привертає вивчення цитокінів з прозапальною активністю (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6), тому що є думка про те, що фізіологічний процес пологів супроводжується прозапальною імунною відповіддю. Цікавими є також взаємодії прозапальних цитокінів з модуляторами скорочувальної функції матки. IL1 $\beta$  і IL6 призводять до підвищення рівня окситоцину і числа його рецепторів в міометрії. При цьому IL1 $\beta$  стимулює мобілізацію кальцію в міометрії, також підвищується базальне надходження кальцію в утероміюцити, що є важливим у підготовці матки до пологів. IL-10 інгібує синтез прозапальних цитокінів і реактивних форм кисню та азоту макрофагами і моноцитами. Є ще одна думка, що IL10 залучений в процес дозрівання шийки матки, у зв'язку з виявленим збільшенням синтезу його мРНК після мимовільних пологів. Крім того, визначили, що мимовільні пологи супроводжувалися значущим підвищенням його концентрації [5].

За даними Большакової С. С., причини, що призводять до розвитку переносування вагітності підходять до розділу на такі групи:

1 група – причини, які сприяють фізіологічному збільшенню тривалості вагітності: А. вік батьків (жінки старше 30, чоловіки старше 35 років). Б. очікувані треті і більше пологи. В. плід чоловічої статі.

2 група – причини, що перешкоджають своєчасному початку пологів.

А. Наявність абортів в анамнезі (при ускладненнях та/або повторних абортах ризик зростає); Б. Мимовільні викидні в анамнезі (особливо неодноразові або вагітність, що не розвивається); В. Порушення менструального циклу (дисциркуляторні маткові кровотечі); Г. Запальні захворювання придатків матки, особливо ті, що виявилися причиною вторинного безпліддя; Д. Запізнілі пологи в анамнезі (або термінові пологи переносеним плодом) [6].

Причини переносування вагітності численні. Головними етіологічними факторами, що ведуть до дисбалансу, є функціональні зрушення в центральній нервовій системі, вегетативні і ендокринні порушення в організмі вагітної жінки. Важливе значення в нейрогуморальній регуляції функціонального стану матки, включаючи пологову діяльність, мають гіпоталамус і структури лімбічного комплексу, в першу чергу мигдалеподібні ядра і коркові утворення у скроневих долях великих півкуль. При переносеній вагітності немає об'єднання в єдину динамічну систему як вищих нервових центрів, так і виконавчих органів з причини відсутності ознак сформованої пологової домінанти. При переносуванні вагітності відзначається зниження біоелектричної активності матки, низька чутливість рецепторів, закладених в шийці матки. Відому роль при даній патології відіграють зміни в матці (запальні, дегенеративні та ін.), що знижують її збудливість і скоротливу активність. Переносування вагітності виникає у жінок з пізнім менархе (після 15 років), а також з уповільненим (пізніше одного року) становленням менструального циклу. До переносування вагітності можуть привести захворювання серцево-судинної системи, нирок, порушення жирового обміну, доброякісні захворювання молочної залози (мастопатія), гінекологічні захворювання (міома матки, кіста яєчника, генітальний інфантилізм, гіперандрогенія, безпліддя) та ін. Відповідно для профілактики переносування рекомендується заздалегідь проводити лікування мастопатії. Певну роль відіграє наявність у вагітної аутоімунної патології, запізніле або дисоційоване дозрівання плаценти, хронічна плацентарна недостатність, а також збереження плацентарної імунологічної толерантності, що перешкоджає імунологічному відторгненню плода в термін пологів. При вираженому переносуванні в крові вагітних відсутні кілери проти клітин плоду, зберігається висока продукція клітин-супресорів, S. C. Smith і P. N. Barker (1999) вважають, що певну роль при переносуванні грає плацентарний апоптоз клітин (запрограмована загибель клітин), який особливо виражений з 41 - 42 тижня вагітності [7].

Дослідження, що проводяться в останні десятиліття, постійно розширюють уявлення про метаболічні аспекти патогенезу переносеної вагітності. Встановлено, що при цьому запускається цілий каскад біохімічних, генетичних, імунологічних процесів, які в кінцевому підсумку призводять до формування даної патології.

В даний час в лабораторній діагностиці цілого ряду захворювань багатообіцяючим

показником є гомоцистеїн (ГЦ), що є сульфонованим аналогом аспартату. Розглядається його роль як потенційного нейротрансмітера, що активує глутаматні рецептори. Виявлена позитивна залежність між мозковим інсультом і концентрацією гомоцистеїну у людей з відсутністю раніше виявлених серцево-судинних захворювань. Також було показано, що гомоцистеїн в підвищених концентраціях має токсичну дію на ендотелій і прискорює розвиток атеросклерозу [8].

Гомоцистеїн - це сірковмісна амінокислота. Як хімічна речовина був описаний в 1932 році хіміками Butz і Vigneaud у вигляді продукту, який одержували при впливі на метіонін концентрованими кислотами. В організм людини гомоцистеїн потрапляє в основному з білками тваринного походження у вигляді метіоніну - метаболічного попередника гомоцистеїну. У крові гомоцистеїн міститься в трьох формах: вільний гомоцистеїн, зв'язаний з альбуміном і у формі дисульфідів, переважно з цистеїном або у вигляді гомоцистіна. Термін «загальний плазматичний гомоцистеїн» об'єднує всі ці три форми [9].

У 1962 році гомоцистеїн був виявлений у сечі розумово відсталих дітей. Gerritsen T. et. al. (1964) описали генетичний дефект ферменту цистатіон-β-синтази, що клінічно проявляється значним підвищенням концентрації гомоцистеїну в плазмі крові та гомоцистеїнуриєю. Ця спадкова патологія супроводжується атеросклеротичними ураженнями судин, часто зустрічаються тромбоемболічні ускладненнями. Більш ніж у 50% пацієнтів розвиваються гострі серцево-судинні ускладнення, 25% хворих, що страждають цим спадковим дефектом, помирають від серцево-судинних захворювань, не доживши до 30 років. У 1976 році Wilcken D. E. L., Wilcken B. було виявлено, що у дорослих пацієнтів, які страждають захворюваннями коронарних артерій, часто зустрічаються порушення обміну гомоцистеїну. У наступні десятиліття, аж до дев'яностих років, технічні складності ідентифікації гомоцистеїну в плазмі крові обмежували детальне вивчення проблеми гіпергомоцистеїнемії для інших серцево-судинних захворювань [10].

Протягом життя рівень гомоцистеїну в крові поступово підвищується. Вміст загального гомоцистеїну в плазмі крові здорової людини становить 5-15 мкмоль/л. До періоду статевого дозрівання рівні гомоцистеїну у хлопчиків і дівчаток приблизно однакові (близько 5 мкмоль/мл). У період статевого дозрівання рівень гомоцистеїну підвищується до 6-7 мкмоль/мл і у хлопчиків це підвищення більш виражено, ніж у дівчаток. У дорослих рівень гомоцистеїну становить 10-11 мкмоль/мл, але у чоловіків цей показник зазвичай вище, ніж у жінок. З віком рівень гомоцистеїну поступово зростає, причому у жінок швидкість цього наростання вище, ніж у чоловіків. Поступове наростання рівня гомоцистеїну з віком пояснюють зниженням функції нирок, а більш високі рівні гомоцистеїну у чоловіків – більшою м'язовою масою [11].

Під час вагітності в нормі рівень гомоцистеїну має тенденцію до зниження. Це зниження відбувається зазвичай на межі першого і другого триместрів вагітності, і потім рівень гомоцистеїну залишається відносно стабільним. Нормальні рівні гомоцистеїну відновлюються через 2 - 4 дні після пологів. Вважається, що зниження рівня гомоцистеїну при вагітності сприяє плацентарному кровообігу. Рівень гомоцистеїну в крові зворотно пропорційний масі плода та новонародженого. Декілька дослідників пов'язують наявність в організмі вагітних жінок підвищених рівнів гомоцистеїну із розвитком різноманітних ускладнень гестаційного періоду, зокрема, гестозів, порушення матково-плодово-плацентарного кровотоку, гіпоксії плода, переносування вагітності [12].

Рівень загального гомоцистеїну вважають таким, що відхиляється від норми, якщо він знаходиться в 95-му перцентилі розподілу цього показника в «нормальній популяції», точно так само, як були визначені поняття гіпертензії та гіперхолестеринемії. Наприклад, після навантаження метіоніном, гіпергомоцистеїнемія визначається як рівень загального гомоцистеїну вище, ніж два стандартних відхилення від середнього. Натщесерце «нормальний» рівень загального гомоцистеїну плазми становить від 5 до 15 мкмоль/л, а рівень вище його розділяють на легку (16-30), середню (31-100) і важку (100 мкмоль/л) гіпергомоцистеїнемію [13].

Таким чином, особливу важливість набуває вивчення зв'язку між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові і різними акушерськими ускладненнями. Виходячи з цього, актуальним є дослідження рівня гомоцистеїну в плазмі крові у другій половині вагітності, ускладненої гестозом, передчасними пологам, синдромом затримки розвитку плода, а також при перенесеній вагітності.

**Мета дослідження:** вивчити зв'язок між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові вагітних жінок і ступенем ризику переносування вагітності та особливостями перебігу гестаційного періоду, вплив гіпергомоцистеїнемії на перинатальні наслідки вагітності.

**Матеріали та методи дослідження.** З метою вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому, був проведений аналіз 96 вагітних з пролонгованими пологами за 2013-2015 р.р., які народили дітей в термін 41 - 42 тижні. В якості контрольної групи обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологами в термін 37 - 40 тижнів. Таким чином, в залежності від терміну гестації пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1 групу склали 41 пацієнтка із пологами в терміні гестації 37 - 40 тижнів, 2 групу - 96 пацієнток, у яких пологи відбулися в 41 - 42 тижні вагітності.

Середній вік вагітних жінок в групі пролонгованої вагітності склав 27,54 років, коливаючись від мінімуму 15 років до максимуму 45 років, а в контрольній групі середній вік жінок був 27,19 років, коливаючись від 15 до 45 років. Вік вагітних у всіх групах коливався в межах від 15 до 45 років, і в середньому склав  $27,29 \pm 0,40$  років, при цьому між групами достовірно не відрізнявся.

При вивченні супутніх і раніше перенесених захворювань, відзначається більш високий рівень захворюваності у всіх жінок другої групи в порівнянні з контрольною (1) групою вагітних. Так, оцінка анамнестичних даних показала, що більшість пацієнток у 2 групі (53,13%) і менше  $\frac{1}{4}$  вагітних 1 групи (24,39%) страждали екстрагенітальною патологією.

Найбільш поширеними захворюваннями у пацієнток з переносуванням були: АГ / вегето-судинна дистонія і порушення жирового обміну. При вивченні супутніх і раніше перенесених екстрагенітальних захворювань, було виявлено, що статистично значимо частіше реєструвалося аліментарно-конституційне ожиріння ( $p < 0,05$ ). Також важливо відзначити, що хронічний піелонефрит також достовірно частіше зустрічався у 2 підгрупі ( $p < 0,05$ ). Відмічено, що жінки із групи пролонгованої вагітності в дитинстві більше хворіли на дитячі інфекційні хвороби.

При аналізі менструальної функції у жінок 2 групи виявлено, що в 10 пацієнток (10,4%) був пізніший початок менструації, порушення менструального циклу – у 45 (46,88%). У вагітних 1 групи аналогічні показники склали 3 (7,3%) і 16 (39,02%).

Більшість пацієнток в обстежених групах народжували вперше, але в групі вагітних 1 групи показник медичного аборту хоч і можна порівняти (14,6 і 13,5%), але відсоток повторно-вагітних тут більш, ніж в 2 рази вище, в порівнянні з 2 групою ( $p < 0,05$ ).

Серед патології органів малого тазу, яка була відзначена у 48,9% з усіх обстежених пацієнток, найбільш часто зустрічалися захворювання шийки матки, порушення менструального циклу, запальні захворювання геніталій.

Більшість пацієнток мали обтяжений гінекологічний анамнез, так у 39% пацієнток з 2 групи і у 42% пацієнток з 1 групи в анамнезі була ерозія шийки матки ( $p < 0,05$ ). У 2 групі мала місце більш виражена дисфункція яєчників, що також могло позначитися на репродуктивній функції. Серед захворювань, що зустрічалися частіше в підгрупах були хронічний сальпінгофорит, кіста яєчника, ерозія шийки матки, міома матки. Звертає на себе увагу невеликий відсоток пацієнток з інфекційними захворюваннями.

Кількість пацієнток, що народжували вперше, превалювала над жінками, що народжували повторно в обох групах практично в 2 рази, достовірно не відрізняючись між собою. У 2 підгрупі було істотно більше вперше вагітних ( $p < 0,05$ ), і, відповідно, менше жінок з 2 і більше пологами.

Слід зазначити, що у 10 (24,39%) пацієнток з 1 групи і у 18 (18,75%) з 2 групи реєструвалася загроза переривання. У більшості пацієнток у 2 групі перебіг даної вагітності був ускладненим.

За особливостями перебігу 1 і 2 половини вагітності в обох групах також спостерігалися клінічно значущі відмінності. Найбільша частота ускладнень вагітності була у 2 групі. Самим поширеним ускладненням була анемія вагітних: виявлена у 26 (27,08%) пацієнтів 2 групи, що достовірно вище, ніж в 1 групі (14,63%). Загроза переривання ускладнювала перебіг вагітності у 29 (30,2%) випадках, в 1 групі не перевищувала 15%. Істміко-цервікальна недостатність виявлена у 3 (3,13%) випадках. Загроза передчасних пологів мала місце у 18 (18,75%) випадках у жінок 2 групи.

Гестоз серед пацієток з переносування був досить нечастим ускладненням. Преєклампсія у 2 групі була виявлена у 22% вагітних, з них у 17% діагностована преєклампсія легкого ступеня, а у 5% – преєклампсія середнього ступеня.

Запальні процеси у 2 групі були наступні: бессимптомна бактеріурія – 2 випадки (2,1%), гестаційний пієлонефрит – 5 випадків (5,21%), кольпіт – 9 (9,4%). У 5 (5,21%) пацієток під час вагітності спостерігалася ГРВІ. Мав місце 1 випадок холестазу вагітних. У 3 пацієток 1 групи (7,3%) був кольпіт та у 2 (4,9%) - ГРВІ.

Дослідження рівня загального гомоцистеїну плазми крові проводилися в лабораторії Навчального медико - лабораторного центру ЗДМУ з використанням високоефективної рідинної хроматографії (high-performance liquid chromatography-HPLC) з подальшою електрохімічною детекцією за методикою L. A. Smolin., J. A. Shneider (1988).

Для визначення концентрації гомоцистеїну у детекторі ДЕ-106м електрохімічно активні речовини попередньо розділені хроматографічною колонкою, а потім окислюються на поверхні робочого скло-вуглецевого електрода в комірці при певному фіксованому потенціалі, який потім посилюється потенціометром. У нашій роботі була застосована модифікація методики електрохімічної детекції гомоцистеїну з використанням вітчизняних компонентів, вироблених фірмами «БІОПРОМ» і «ЕЛСІКО». В основу технології підготовки зразків крові до хроматографічного дослідження, покладений пропис Evgovski.

Ми використовували ізократично високоефективний хроматограф Marathon II (Елсіко, РФ), що має подвійний скло-вуглецевий осередок BAS TL-5 (США) і електрод порівняння Ag/AgCl RE-4 (BAS, США), а також колонку «Діабонт С-16Т» фірми «Елсіко» (РФ). Реєстрація хроматограм і їх обробка проводилася з використанням комп'ютерної програми «Мультихром 1.39» («Ампсанд»).

Численні виміри показали, що роздільна здатність детектора у використаних умовах забезпечує визначення від 5 до 100 і вище мкг/л гомоцистеїну, тобто дозволяє впевнено встановлювати всі найбільш значущі його рівні для діагностики розвитку ускладнень.

А. Підготовка калібрувальних зразків:

1) Кров, узятую сухим шприцом з ліктьової вени, швидко наливали в пробірку об'ємом 2,5 мл, що містить ЕДТА, закривали пробкою, 2 рази перевертали для перемішування, маркували і центрифугували протягом 10 хвилин при швидкості 3000 обертів за хвилину. Після цього надосадову частину (плазму) використовували для подальшої підготовки зразка для дослідження на хроматографі.

2) 0,2 мл плазми додавали в суху пробірку, куди потім додавали 0,2 мл води для хроматографії та 0,3 мл розчину сечовини 9 М з рН 9,0.

3) До отриманої суміші додавали 0,05 мл тетрагідробурату натрію (Na BH<sub>4</sub>) - 7,5 мг на зразок для відділення гомоцистеїну від білка, він розчиняється в 0,1N NaOH 0,05 мл.

4) Отриману суміш поміщали у водяний термостат (t=50 °C) на 30 хвилин. У результаті перебування в термостаті вміст пробірок випінювався. Для осадження піни пробірки поміщали в центрифугу і обертали протягом 15 хвилин на швидкості 4000 обертів за хвилину. Після цього в пробірку додавали 0,25 мл HCL04 (6M) і поміщали їх на лід на 30 хвилин. Далі пробірки центрифугували протягом 30 хвилин на швидкості від 8000 до 14000 обертів за хвилину. Надосадову рідину використовували для хроматографії.

Б. Побудова калібрувального графіка:

Для побудови калібрувального графіка використовували залежність концентрація/площа піка. По осі абсцис відкладали концентрації гомоцистеїну (мкг/л), а по осі ординат - площі піків, виражені в мВ/с. При цьому, площа зареєстрованого піку розраховувалася комп'ютером і автоматично записувалася в нижній частині хроматограми. Величина площ дозволяє встановлювати за калібрувальним графіком концентрацію гомоцистеїну, що при обробці хроматограми заноситься в паспортну частину хроматограми.

Згідно рекомендацій American Heart Association «нормальним» прийнято вважати рівень гомоцистеїну в сироватці крові від 5 до 15 мкмоль/л і в сечі - 10-30 мкмоль/мл (Malinow M. R., Bostom A. G., 1997). У той же час ряд дослідників рекомендує знижувати рівень гомоцистеїну, якщо його концентрація в сироватці крові перевищує 12 мкмоль/л (Heggmann W., 2006). Рівень гомоцистеїну вище його норми поділяють на легку (16-30), середню (31-100) і важку (100 мкмоль/л) гіпергомоцистеїнемію.

Під час вагітності в нормі рівень гомоцистеїну має тенденцію до зниження. Це зниження відбувається зазвичай на межі першого і другого триместрів вагітності, і потім

рівень гомоцистеїну залишається відносно стабільним. Нормальні рівні гомоцистеїну відновлюються через 2-4 дні після пологів. Вважається, що зниження рівня гомоцистеїну при вагітності сприяє плацентарному кровообігу. Рівень гомоцистеїну в крові зворотно пропорційний масі плода та новонародженого.

Рівень загальної гомоцистеїну вважають таким, що відхиляється від норми, якщо він знаходиться в 95-му процентилі розподілу цього показника в «нормальній популяції».

Характер розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Використовували параметричні методи аналізу даних (Mann-Whitney). Результати представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (25-75 перцентилі). Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

З метою об'єктивної діагностики переносування ми враховували дані ультразвукового дослідження. При цьому у більшості вагітних були виявлені традиційні маркери переносування: ознаки старіння плаценти (III ступінь зрілості) з петрифікатами і (або) маловоддям. Тільки у 3 (7,32%) пацієнток з 1 групи були ознаки старіння плаценти, у 2 групі реєструвалися в 1/5 випадків. Значна кількість петрифікатів і маловоддя ізольовано зустрічалися рідко (хоча у 2 групі у 3 вагітних і відзначалися у вигляді моносимптомів), але в поєднанні з іншими сонографічними симптомами переносування вагітності виявлялося у 20% пацієнток. Ознаки старіння плаценти і петрифікати відзначалися в 4,17%, маловоддя з плацентою 3 ступеня зрілості виявлено у 14,58% вагітних 2 групи. На підставі даних, наведених у таблиці 14, можна відзначити, що в 2 групі практично кожна 2-я вагітна мала ті чи інші сонографічні ознаки переносування вагітності, в той час як в 1 групі загальна кількість жінок з аналогічною симптоматикою не перевищувала 15%.

Всім пацієнткам при надходженні до стаціонару проводилася оцінка ступеня зрілості шийки матки за шкалою Бішоп. При цьому, у більшості вагітних (58,5%) з 1 групи шийка матки була «незріла» або «не досить зріла», в той час як у 71,9% з 2 групи – «зріла». Четверо (9,75%) обстежених пацієнток 1 групи надійшли в пологовий будинок з початком пологової діяльності, преліментарними болями або з передчасним вилиттям навколоплідних вод. Решта були госпіталізовані в плановому порядку в відділення патології вагітності, де при «незрілій» і «недостатньо зрілій» шийці матки у них проводилася підготовка до пологів з використанням препеділ-гелю (близько 15%). Ми застосовували поєднання способів підготовки шийки матки.

У більшості (40 пацієнток (97,56%) 1 групи і 86 (89,58%) жінок 2 групи) пологи відбулися мимовільно через природні родові шляхи; у всіх обстежених пацієнток 1 групи і 79,17% 2-ї – без ускладнень. Решта 6 (6,25%) жінок 2 групи і 1 вагітна 1 групи – були розроджені шляхом операції кесаревого розтину (в плановому порядку). 4 жінки були прооперовані екстрено. Показаннями для ургентного оперативного розродження стали поєднання переносування вагітності з ознаками гіпоксії плода, відсутністю біологічної готовності організму до пологів, відсутністю ефекту від підготовки шийки матки до пологів, наявністю великого плода. Найбільш частим показанням до кесаревого розтину була хронічна гіпоксія плода при терміні гестації більше 41 тижня.

Велику увагу заслуговували ускладнення під час пологів. Загальна частота ускладнень пологового акту в групах коливалася від 15% до 25% і була найбільшою в 2 групі (з пролонгованою вагітністю) (табл. 1).

У порівнянні зі статистичними даними відсоток ускладнених пологів з переносуванням значно вище в 2 групі. Серед ускладнень, що найбільш часто зустрічаються, було відзначено несвоєчасне вилиття навколоплідних вод. Передчасне відходження навколоплідних вод відбулося у 8 пацієнток: передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) в – 6 (6,25%) випадках в 2 групі і 4,88% у 1-й. У 1 породіллі 1 групи через 2 години після вилиття вод розвинулася спонтанна пологова діяльність. У решти через 4-6 годин після вилиття вод почали проводити пологозбудження окситоцином.

Також при перебігу пологів спостерігались такі ускладнення, як слабкість пологової діяльності у 8 (8,3%) випадках (усі у 2 групі), в зв'язку з чим їм проводилася активація



окситоцином протягом часу від 1 до 6 годин, у 5 на тлі епідуральної анестезії.

Таблиця 1

**Ускладнення в пологах при перенесеній вагітності обстежуваних вагітних, (абс. %)**

Ускладнення	Вагітні (n=137)		Усього
	1 група (n=41)	2 група (n= 96)	
Несвоєчасне вилиття навколоплідних вод (або ПРПО)	2 (4,88%)	6 (6,25%)	8 (5,84%)
Первинна слабкість пологової діяльності	–	6 (6,25%)*	6 (4,38%)
Вторинна слабкість пологової діяльності	–	2 (2,08%)	2 (1,46%)
Дистрес плода	3 (7,32%)	13 (13,54%)*	16 (11,68%)
Клінічно вузький таз	–	5 (5,21%)*	5 (3,65%)
Пологовий травматизм з боку матери	4 (9,76%)	36 (37,5%)*	40 (29,2%)
Післяпологова кровотеча	2 (4,88%)	15 (15,63%)*	17 (12,41%)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	–	–	–

*Примітка:* \* - статистична значимість відмінностей у порівнянні з 1 групою менше 0,05

Клінічно вузький таз, причиною якого були великі розміри дітей, був діагностований у 4,2% породіль 2 групи з нормальними розмірами таза, при цьому маса плодів була більше 4000 гр., тобто мала місце клінічна невідповідність розмірів плода і таза, у жінок 1 групі не було зареєстровано. Такі ускладнення як гіпертермія під час пологів і хоріоамніоніт відзначалися у 3 і 2 випадках відповідно.

Дистрес плода під час пологів був діагностований у 13 (13,54%) випадках. Аналізуючи запізнілі пологи, констатуємо, що ускладнення при їх перебігу збільшилися в 4 рази, в порівнянні з терміновими пологами. Частота вакуум-екстракції плода при термінових і запізнілих пологах також була достовірно частіше, ніж у 1 групі.

У 36 (37,5%) випадках спостерігалася травма пологових шляхів. В результаті цього було підвищення крововтрати в пологах і збільшення тривалості післяпологових ліжко-днів. Післяпологова кровотеча мала місце у 15,6% випадках запізнілих пологів.

10 пацієнок 2 групи були розроджені шляхом операції кесаревого розтину в плановому порядку.

Під час огляду новонароджених були виявлені характерні ознаки переносування: сухість та лущення шкірних покривів, зниження тургору шкіри, щільні кістки черепа, вузькі шви і джерельця. Згідно з цими даними, в 1 підгрупі народилося 3 живих перенесених дітей (які мають більше 1 симптому), які становлять близько 7% від загальної кількості новонароджених, що народилися в терміні гестації 37-40 тижнів.

В організмі гомоцистеїн метаболізується двома головними шляхами: транссульфування і метилювання. Близько половини гомоцистеїну реметилюється з утворенням метіоніну, який є найважливішим компонентом обміну одновуглецевих з'єднань. Гомоцистеїн утворюється з метіоніну шляхом деметилювання, при цьому утворюється метил-група, яка конвертується в S-аденозилметіонін. Ця реакція важлива для таких біохімічних процесів, як синтез пуринових і піримідинових основ, нуклеїнових

кислот, білка, фосфоліпідів, мієліну, полісахаридів, катехоламінів, холіну. S-аденозилметіонін є універсальним біологічним джерелом металних груп в організмі. Продуктом всіх реакцій метилювання, де S-аденозилметіонін віддає метил-групу, є S-аденозилгомоцистеїн, який у свою чергу під дією специфічної гідролази розщеплюється на аденозин і гомоцистеїн. Дана реакція реверсивна, і підвищення рівня загального гомоцистеїну призводить до підвищення рівня S-аденозилгомоцистеїну [14]. Реметилювання гомоцистеїну в метіонін в більшості тканин здійснюється за участю метіонінсинтетази (МС) і коферменту вітаміну В<sub>12</sub>. У деяких тканинах, в основному в печінці, реметилювання відбувається за допомогою ферменту бетаїноггомоцистеїнметилтрансферази. У цій реакції джерелом метильної групи служить бетаїн. У нормі близько 50% гомоцистеїну піддається транссульфуванню. У результаті даної реакції гомоцистеїн, об'єднуючись із серином за допомогою цистатіонін-бета-синтетази (ЦБС) (В6-залежний фермент) модифікується в цистеїн і альфа-кетобутират [15].

Значна кількість досліджень присвячено взаємозв'язку ГЦ з розвитком інфаркту міокарда. У 1992 році в рамках великого проспективного дослідження PhysiciansHealthStudy вперше було показано, що підвищення рівня ГЦ в плазмі крові є незалежним чинником ризику розвитку інфаркту міокарда. Ризик розвитку інфаркту міокарда в групі осіб з підвищеним рівнем ГЦ був у 3 рази вище, ніж в контрольній групі. Рівень ГЦ є незалежним предиктором ризику розвитку інфаркту міокарда, причому величина ризику тим більше, чим вище рівень ГЦ [16].

Boushey С. J. et al. на підставі результатів 27 досліджень прийшли до висновку, що ГЦ є сильним, незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу коронарних, периферійних і мозкових артерій. При кожному зростанні рівня загального ГЦ на 5 мкмоль/л ризик розвитку ішемічної хвороби серця зростає в 1,6 разів у чоловіків і в 1,8 рази у жінок.

Виявлено взаємозв'язок рівня ГЦ плазми з ризиком розвитку мозкового інсульту. У хворих з артеріальною гіпертензією також виявляється підвищений рівень ГЦ. Є повідомлення про підвищення рівня ГЦ у 86 хворих на артеріальну гіпертензію, у порівнянні з контрольною групою. Даний факт, можна пояснити порушенням функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію, що призводить до порушення обміну ГЦ [17].

Узагальнюючи результати досліджень ролі ГЦ у розвитку серцево-судинних захворювань, можна вважати, що існує достовірний позитивний зв'язок між рівнем ГЦ та інфарктом міокарда, інсультом. ГЦ є предиктором розвитку інфаркту міокарда, тромбоемболічних ускладнень та мозкового інсульту, незалежно від традиційних факторів ризику, таких як стать, вік, куріння, артеріальна гіпертензія. Крім того, ГЦ є прогностичним маркером летального результату від серцево-судинних захворювань.

Отримані до теперішнього часу дані свідчать про те, що при цукровому діабеті рівень ГЦ в крові асоційований з розвитком артеріальної гіпертензії, макросудинних ускладнень. Підвищений рівень ГЦ при цукровому діабеті 1 типу збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань в 1,6 рази, а летального результату від вищевказаної патології протягом 5 років - у 2,5 рази.

Якщо відносно ролі ГЦ плазми у розвитку макроангіопатії більшість дослідників зробили ствердні висновки, то результати досліджень, присвячених взаємозв'язку рівня ГЦ з розвитком мікросудинних ускладнень, виявилися неоднозначні. Так, у дослідженні Hoogveen E. K. et al. (2000), ГЦ виявився фактором ризику розвитку діабетичної ретинопатії [18].

Різні захворювання шлунково-кишкового тракту можуть супроводжуватися порушенням всмоктування вітамінів, особливо В12 і фолієвої кислоти, що призводить до порушення нормального обміну ГЦ і розвитку помірної гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Безпосередніми причинами погіршення всмоктування вітамінів є атрофічні зміни, які можуть спостерігатися при атрофічному гастриті. Крім того, ГГЦ спостерігається у хворих після хірургічної операції з резекцією великих ділянок шлунка або тонкого кишечника, при поширеному пухлинному процесі в малому тазу і черевної порожнини, при синдромі мальабсорбції.

У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю рівень ГЦ підвищений. ГГЦ у цих хворих є одним із значних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Частота інфаркту міокарда у даних хворих в 5-10 разів вище, ніж серед іншої популяції. Знизити

рівень ГЦ у таких хворих можна тільки за допомогою високих доз вітамінів: фолієвої кислоти – 15 мг/добу, В6–25 мг/добу, В12-25 мг/добу [19].

Також декілька дослідників довели, що однією з причин тромбофілічного стану при міомі матки як до операції, так і в післяопераційному періоді може бути гіпергомоцистеїнемія.

Синтез ГЦ також було виявлено в різних типах клітин ссавців, включаючи ракові і трансформовані клітини гелатом і карцином людини, ниркової аденокарциноми мишей (RAG) і ендотеліальних клітинах пуповинної вени людини згідно з дослідженнями Betowski. На сьогоднішній день дослідники припускають, що гомотеїнування являє собою ще один варіант ушкодження білків, яке робить свій внесок у розвиток різних патологій при гіпергомоцистеїнемії [20].

Вільно радикальне окислення ліпідів супроводжує багато життєво важливих процесів, що протікають в організмі: від регуляції активності внутрішньоклітинних ферментів до регуляції серцево-судинної системи, зовнішнього дихання, нервової регуляції скорочувальної функції шлунка, капілярів, швидкості апоптозу та експресії різних генів, відповідальних за синтез білків, необхідних для нормальних фізіологічних процесів, але також і беруть участь у розвитку патологічно змінених структур тканин і органів, що призводить до порушення їх функції.

Оксидативний стрес (ОС) виникає в умовах підвищеної продукції як усередині, так і поза клітини, активних форм кисню. Розвиток ОС - результат порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів і активністю антиоксидантних ферментів, яка відіграє значну роль у патогенезі судинних ускладнень і при перенесеній вагітності в тому числі. ГЦ, як і інші тіоловісполукиа, володіє прооксидантною активністю, завдяки наявності в їх складі -SH груп [16].

Природа ОС при ГЦ - це аутоокислювальні реакції, що призводять до утворення окислених форм NO, активації нуклеарного фактора капа-В (NF-κB) та експресії стресс - залежних генів. В основі розвитку ОС при ГЦ лежать неферментативні окислювально-відновні реакції, каталізуються іонами металів. В процесі окислення SH-групи ГЦ утворюються перекисні іони ( $O^2$ ) і  $H_2O_2$ . В процесі окислення утворюється аніон  $O^{2-}$  та іон  $OH^-$ , що ініціюють перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке і призводить до пошкодження ендотеліальних клітин і утворення окислених ліпопротеїдів плазми.

За даними різних дослідників у хворих з супутньою ГЦ відзначалися більш низькі значення СОД, ніж у разі виявлення нормогомоцистеїнемії (НГЦ). СОД – фермент, який є основним фактором захисту всередині клітини. Її роль зводиться до видалення супероксид-аніону, який у надлишку утворюється в умовах ГЦ. Система ПОЛ – антиоксидант в нормі добре збалансована і працює за принципом зворотного зв'язку. Сталість вмісту природних антиоксидантів служить одним з основних показників нормального гомеостазу. Зниження рівня СОД у обстежуваних хворих в умовах ГЦ можна пояснити значною і тривалою активацією ПОЛ, яка призводить до порушення нормального функціонування системи ПОЛ - антиоксиданти. Активність системи антиоксидантного захисту (САЗ) залежить від вираженості впливів, які індують ПОЛ, при їх надмірній активності відбувається зрив інгібування і підвищення продукції вільних радикалів і перекисів. Можна припустити, що в розвитку перенесеної вагітності має місце аналогічний зрив антиоксидантної системи на тлі підвищеного утворення прооксидантів з розвитком гіпергомоцистеїнемії [18].

При дослідженні активності ферменту глутатіонпероксидази (ГП) у хворих з супутньою ГЦ були відзначені більш низькі показники, ніж у хворих з НГЦ. ГП - фермент, який каталізує реакції відновлення перекисів до відповідних спиртів. Дана реакція перешкоджає окисній інактивації NO. Механізм цих реакцій за участю ГП пов'язаний з окисленням глутатіону. В умовах ГЦ відзначається різке зниження рівня глутатіону в клітині, за рахунок його окислення за участю ГЦ і як наслідок - зниження активності ГП. Так, Dincer Y. і співавт. виявили різке зниження рівня глутатіону в еритроцитах у хворих з ГЦ. J. F. Roziguez і співавт. виявили зворотну кореляцію між співвідношенням глутатіон/гомоцистеїн. Таким чином, за участю ГЦ плазми крові відбувається окислення глутатіону, яке призводить до зниження активності ГП клітини, тим самим порушується захисний механізм від ОС.

Концентрація ГЦ в крові може змінюватися в залежності від прийому ряду ліків. Механізм їх дії зазвичай пов'язаний з впливом на функцію нирок, а також на рівень

вітамінів і гормонів, як було встановлено Welch і Loscalo, 1998. Негативно на рівень ГЦ впливають метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти, який застосовується для лікування ревматоїдного артриту) за даними Morgan і Baggott (2010), протисудомні препарати (зокрема, фенітоїн, виснажують запаси фолієвої кислоти в печінці, як зазначає Mintzer et al., (2009) і метформін (препарат, що використовується для лікування цукрового діабету другого типу). Навпаки, Nak et al. Відзначили, що прийом деяких гормонів, таких як 17-естрадіол, призводить до зниження рівня ГЦ в крові жінок в період менопаузи. Прийнято вважати, що рівень ГЦ знаходиться у зворотному зв'язку від вмісту естрогенів і підвищується у жінок в постменопаузі. Shah S. у своєму дослідженні показав взаємозв'язок ГЦ не тільки з естрогенами, а й з когнітивними функціями у жінок перехідного віку [20].

Що стосується впливу функції щитовидної залози на ГЦ, то можна сказати, що за сучасними уявленнями, гіпотиреоз призводить до підвищення ГЦ, а при гіпертиреозі має місце незначне зниження його. Механізми гіпергомоцистемії у зазначеному випадку невідомі. Враховуючи важливу роль вітаміну B12 в метаболізмі ГЦ, певне значення може мати перніціозна анемія, яка нерідко супроводжує гіпотиреоз. Можливо також, що свій внесок має і гіподинамія, так як нерухомий спосіб є серйозним фактором розвитку ГЦ. Іншою причиною підвищення рівня ГЦ у осіб зі зниженою функцією щитовидної залози може бути гіперпролактинемія, нерідко супутня первинному гіпотиреозу. Так, Yavuz D. Н зі співавт. виявлено підвищення концентрації гомоцистеїну у жінок в пременопаузі з гіперпролактинемією. За відомостями автора, лікування бромокриптином супроводжувалося зниженням концентрації вказаних речовин в крові [14].

Вважається, що під час вагітності рівень гомоцистеїну повинен знижуватися, адже це сприяє покращенню матково-плацентарного кровообігу. Відбувається це зниження зазвичай на межі першого і другого триместрів вагітності, а потім рівень гомоцистеїну залишається відносно стабільним. Ми визначали загальний рівень гомоцистеїну в крові вагітних жінок обох груп у другій половині вагітності (табл. 3).

Таблиця 3

**Концентраційний показник рівня гомоцистеїна сироватки крові досліджуваних груп обстежуваних вагітних (M±m (95%-довірчий інтервал))**

Показник	Вагітні (n=137)		Рівень значимості відмінностей між групами
	1 група (n=41)	2 група (n= 96)	
Гомоцистеїн, моль/л	7,72±0,5(6,73-7,31)	10,76±0,52(9,71-9,98)	p<0,05

*Примітка:* \* - статистична значимість відмінностей у порівнянні з 1 групою менше 0,05

Як видно із приведених вище даних, рівень гомоцистеїну в групі пролонгованої вагітності (10,76ммоль/л) значно перевищував аналогічний показник в групі контролю (7,72ммоль/л) (p<0,05). Також звертає на себе увагу той факт, що наявність гестозу, особливо тяжкої його форми, поєднувалась із найбільшими значеннями гомоцистеїну в крові жінки. Здорові жінки зі строковою вагітністю мали мінімальні значення гомоцистеїну. Рівні гомоцистеїну в другій групі жінок корелювали із строком запізнених пологів – чим вище був рівень гомоцистеїну до пологів, тим пізніше відбувалися пологи. Подібна динаміка спостерігалася і при виникненні у вагітних жінок ПМППК різного ступеня тяжкості. Тобто, інтенсивність прояву ознак порушення плодово-плацентарно-маткового кровотоку була прямо пропорційна рівню гомоцистеїну в крові жінки, що підтверджує нашу думку про те, що мінімальні значення гомоцистеїну покращують матково-плацентарний кровообіг, а це пов'язано скоріше всього із тим, що гомоцистеїн в підвищених концентраціях має токсичну дію на ендотелій судин усього організму, у тому числі і судин матки та плаценти. Проте деякі вчені вважають, що гіпергомоцистемія (ГГЦ) – це результат патологічних процесів в судинах, але не залежно від того, чи є ГГЦ причиною ангіопатії, чи її наслідком, треба взяти до уваги деструктивну активність

гомоцистеїну по відношенню до судин і розглядати ГГЦ як маркер, що характеризує прогресування ураження судин, а також сприяє пролонгації вагітності. Деякі вчені намагаються зв'язати рівні ГЦ із генетичними варіантами ферментів, які приймають участь в метаболізмі гомоцистеїна. Можливо, що надалі генетичний скринінг на наявність мутації відповідного гену дозволить виявити схильність до появи протягом вагітності тяжких форм гестозів, порушення плодово-плацентарно-маткового кровотоку, а також до пролонгації вагітності.

### **Висновки**

1. Перинатальні наслідки перенесеної вагітності погіршуються при збільшенні строка гестації, маловодді, появі меконію у навколоплідних водах, ускладненні пологового періода, тривалій пологостимуляції. Ознаки перенесування з'являються на 40-41 тижні вагітності.

2. Рівень гомоцистеїну в крові вагітних, як незалежний фактор ризику розвитку акушерської патології, склав 10,76 ммоль/л у жінок із перенесеною вагітністю, і був достовірно вище, ніж в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Гіпергомоцистеїнемія корелювала із розвитком ускладнень пологового періоду і перинатальних ушкоджень.

### **Література:**

1. Chantry A. A. Epidemiology of prolonged pregnancy: Incidence and maternal morbidity / A. A. Chantry // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – №40. –from PubMed.

2. Буйнова О. Е. Регуляторно-адаптивный статус у женщин при перенесенной и пролонгированной беременности. - Автореф. дис....к. м. н. – М., 2009. – 18 с.

3. Заманова Л. Э. Прогнозирование перинатальных осложнений при перенесенной беременности / Л. Э. Заманова // Здоровье и болезнь. Алматы, 2009. – № 7. – С. 81-83.

4. Haumonte J. B. Prolonged pregnancy: when should surveillance be started and what should be the frequency? / J. B. Haumonte, C. d'Ercole // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – №40(8). – P. 734-46. – fromPubMed.

5. Игитова М. Б. Прогнозирование, диагностика и лечение осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском. - Автореф. дис. ....к. мед. наук. - М., 2010. – 19 с.

6. Torricelli M. Fetal gender effects on induction of labor in postdate pregnancies / M. Torricelli, C. Voltolini, F.L. Vellucciniet al. // V. Reprod. Sci. – 2012. – November 26. –from PubMed.

7. Senat M.V. Management of post-term pregnancies: the role for AFI, biophysical score and Doppler / M.V. Senat // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – Dec. 40.–from PubMed.

8. Нажметдинова Д. Ф. Эффективность выбора различных методов родоразрешения при перенесенной беременности / Д. Ф. Нажметдинова //Росс. вестник акушерства и гинекологии. – 2011. –Т.1, №5.–С. 46-48.

9. Заманова Л. Э. Исследование околоплодной среды при перенесенной и пролонгированной беременности / Л. Э. Заманова, Ж. А. Утешева // Здоровье и болезнь (Алма-аты). – 2009. – № 7. – С. 87 - 91.

10. Чернуха Е. А. Перенесенная и пролонгированная беременность. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 207 с.

11. Ахмедова Е. М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом. - Автореф. дис. ...к. мед. н. - М., 2003. – 25 с.

12. Баранова Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия.–2004.–Т. 10.– № 1.– С.1-7.

13. Джамолова Н. Г. Гипергомоцистеинемия и гестозы/ Н. Г. Джамолова, В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2004. – С.28.

14. Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста / Г. И. Костюченко, З.С. Баркаган // Клиническая геронтология. – 2003. – Том 9. – № 5. – С. 6-11.
15. Шевченко О. П., Олефиренко Г. А., Червяков Н. Б. Гомоцистеин. - М., 2002. – 47 с.
16. Austin R.C. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease / R. C. Austin, S. R. Lentz, G. H. Werstuck // Cell Death Differ. – 2004. – Jul; 11 Suppl. – P. 56-64.
17. Revisiting the Role of First Trimester Homocysteine as an Index of Maternal and Fetal Outcome / M. Mascarenhas, S. Habeebullah, Sridhar M. G. // Journal of Pregnancy. – V. 2014. – Article ID123024. – 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/123024>.
18. Postterm pregnancy / M. Galal, I. Symonds, H. Murray et al. // Facts Views Vis Obgyn. – 2012. – №4(3). – P. 175-187.
19. Blom H. J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects / J. Blom Henk, Yvo Smulders // J Inherit Metab Dis. – 2011. – №34(1). – P. 75–81.
20. Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias / R. Clarke, D.A. Bennett, S. Parish et al. // PLoS Med. – 2012. – №9(2). – e1001177.

### **References:**

1. Chantry A. A. Epidemiology of prolonged pregnancy: Incidence and maternal morbidity / A. A. Chantry // J. Gynecol. Obstet. Biol Report (Paris). – 2011. – №40. – from PubMed.
2. Byunova OE. Regulatory-adaptive status in women at prologd pregnancy: synopsis of candidate thesis. – Moscow., 2009. – 18 p. (Rus.)
3. Zamanova LE. Forcast of perinatal complications at prolonged pregnancy // Health and Disease. – Alma-Ata, 2009. – № 7. – P. 81-83 (Rus.).
4. Haumonte J. B. Prolonged pregnancy: when should surveillance be started and what should be the frequency? / J. B. Haumonte, C. d'Ercole // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – №40(8). – P. 734-46. – from PubMed.
5. Igitova MB. Forecast, diagnosis and treatment of gestation complications in women with peritoneal risk: Synopsis of candidate thesis.- Moscow, 2010. – 19 p. (Rus.)
6. Torricelli M. Fetal gender effects on induction of labor in postdate pregnancies / M. Torricelli, C. Voltolini, F.L. Vellucciniet al. // V. Reprod. Sci. – 2012. – November 26. – from PubMed.
7. Senat M.V. Management of post-term pregnancies: the role for AFI, biophysical score and Doppler / M.V. Senat // J. Gynecol. Obstet. Biol Report (Paris). – 2011. – Dec. 40. – from PubMed.
8. Nazhmetdinova DF. Efficacy of different methods of labours at prolonged pregnancy // Russian Herald for Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol.11, №5. – P. 46-48 (Rus.).
9. Zamanova LE. Study of aamniotic media aat prolonged pregnancy // Health and Disease. – 2009. – № 7. – P. 87 – 91 (Rus.).
10. Chernukha YeA. Prolonged pregnancy. – Moscow: GEOTAR–Media, 2007. – 207 p. (Rus.).
11. Akhmedova Ye. M. Hyperhomocysteinemia in pregnant with gestosis: Synopsis of candidate thesis. - Moscow, 2003. – 25 p. (Rus.)
12. Baranova Ye. I. Clinical meaning of homocytein (review of literature // Arterial hypertension.–2004.–Vol. 10.–№ 1.–P.1-7 (Rus.).
13. Dzhamalova NG. Hyperhomocysteineemia and gestoses // Materials of VI Russian forum “Mother and child». – Moscow. –2004. – P.28 (Rus.).
14. Kostuchenko GI. Hypergomocysteineemia and heart coronary disease as a problem of aged persons //Clinical Herontology. – 2003. – Vol. 9. – № 5.– P. 6 -11 (Rus.).
15. Shevchenko OP. Homocystein. - Moscow, 2002. – 47 p. (Rus.)

Работа поступила в редакцию 10.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования