

УДК 618.3-06:616.8-009.24-037:[616-008.9:577.112.386]

Т.Т. Наритник<sup>1</sup>, О.Ю. Костенко<sup>1</sup>, О.Б. Маланчук<sup>2</sup>,  
І.А. Дукмас<sup>2</sup>, Д.О. Говсьєєв<sup>1</sup>

## Клініко-діагностичне значення порушень метаболізму гомоцистеїну в ускладненнях вагітності в жінки з тяжкою формою прееклампсії, поєднаної з екстрагенітальною патологією (опис випадку)

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ  
<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 148-156. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).148156

**For citation:** Naritnik TT, Kostenko OYu, Malanchuk OB, Dukmas IA, Govsieiev DO. (2024). Clinical and diagnostic significance of homocysteine metabolism disorders in pregnancy complications in a woman with severe preeclampsia combined with extragenital pathology (a case report). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 148-156. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).148156.

Актуальність дослідження порушень метаболізму гомоцистеїну в контексті ускладнень вагітності, зокрема прееклампсії, поєднаної з екстрагенітальною патологією, зумовлена їхнім значним впливом на материнське і перинатальне здоров'я.

**Мета** — оцінити клініко-діагностичне значення порушень метаболізму гомоцистеїну в ускладненнях вагітності в жінки з тяжкою формою прееклампсії, поєднаної з екстрагенітальною патологією.

**Клінічний випадок.** Вагітна віком 35 років із хронічною артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом II типу та ожирінням III ступеня. В анамнезі — дві вагітності, що завершилися передчасними пологами (на 30 і 26-му тижнях), плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного росту, кесаревим розтином і перинатальною смертю. Виявлено гомозиготне носійство мутації генів *SERPINE1* та інтегрину  $\alpha 2$ , гетерозиготне носійство мутації гена інтегрину  $\beta 3$ , гомозиготне носійство мутації гена редуктази метіонінсинтетази, гетерозиготне носійство мутації гена метилентетрагідрофолатредуктази. Виявлено антифосфатидилсеринові антитіла: ( $\alpha$ PS) IgG — 13,4 MPL, ( $\alpha$ PS) IgM — 11,8 MPL, ( $\alpha$ PE) IgG — 18,9 MPL, ( $\alpha$ PE) IgM — 16,5 MPL.

Морфологічно і гістологічно підтверджено порушення системи плацентарного кровообігу в плаценті.

**Висновки.** Гіпергомоцистеїнемія є важливим фактором ризику як ранньої тяжкої форми прееклампсії, так і судинних ускладнень при цукровому діабеті у вагітних. Гомозиготне носійство мутації гена *MTR* і гетерозиготне носійство мутації гена *MTHFR* спричиняють розвиток гіпергомоцистеїнемії через порушення двох ключових ферментів, задіяних у метаболізмі гомоцистеїну. Гомозиготне носійство мутацій у генах *SERPINE1* та *ITGA2*, а також гетерозиготне носійство мутації гена *ITGB3* можуть призводити до підвищеної адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів і помірного зниження фібринолітичної активності крові. Гістологічні дослідження підтверджують, що тромбофілія при гіпергомоцистеїнемії реалізує патологічний вплив через порушення матково-плацентарного кровообігу. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** прееклампсія, фолатний цикл, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, антифосфоліпідний синдром.

### Clinical and diagnostic significance of homocysteine metabolism disorders in pregnancy complications in a woman with severe preeclampsia combined with extragenital pathology (a case report)

T.T. Naritnik<sup>1</sup>, O.Yu. Kostenko<sup>1</sup>, O.B. Malanchuk<sup>2</sup>, I.A. Dukmas<sup>2</sup>, D.O. Govsieiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Non-Profit Enterprise «Perinatal Center of Kyiv», Ukraine

The relevance of studying homocysteine (Hcy) metabolism disorders lies in their significant impact on maternal and perinatal health, especially in pregnancy complications such as preeclampsia (PE) and diabetes mellitus (DM).

**Aim** — to evaluate the clinical and diagnostic significance of Hcy metabolism disorders in pregnancy complications in a woman with severe PE combined with DM.

**Clinical case.** A 35-year-old pregnant woman with chronic arterial hypertension, type II diabetes, and class III obesity. Her obstetric history includes two pregnancies ending in preterm labor (at 30 and 26 weeks), placental dysfunction, intrauterine growth restriction, cesarean section, and perinatal death. Genetic testing revealed homozygous mutations in the *SERPINE1* and *ITGA2* genes, heterozygous mutations in the *ITGB3* gene, homozygous mutations in the methionine synthase reductase (*MTR*) gene, and heterozygous mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene. Anti-phosphatidylserine antibodies were detected. Morphological and histological examination confirmed disturbances in the placental blood circulation system.

**Conclusions.** Homocysteine metabolism disorders are significant risk factors for both severe PE and vascular complications in pregnant women with DM. Genetic mutations, such as homozygous *MTR* and heterozygous *MTHFR* mutations, may contribute to pregnancy complications. Mutations in the *SERPINE1*, *ITGA2*, and *ITGB3* genes increase the risk of thrombophilia, which, in the context of Hcy metabolism disorders, can worsen pregnancy outcomes. Histological findings confirm that thrombophilia resulting from Hcy metabolism disturbances adversely affects the uteroplacental blood circulation, leading to intrauterine growth restriction.

The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients for the research.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** preeclampsia, folate cycle, homocysteine, hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome.

Прееклампсія (ПЕ) і цукровий діабет (ЦД) є серйозними ускладненнями вагітності, які можуть значно вплинути на здоров'я матері та дитини. Однак конкретні статистичні дані щодо одночасного поєднання цих двох станів у вагітних жінок в Україні є обмеженими. ПЕ є однією з основних причин материнської й перинатальної захворюваності та смертності. Загальний рівень поширеності ПЕ серед вагітних жінок становить від 3% до 5% [5,8,23]. Вона залишається провідною причиною материнської й перинатальної смертності та захворюваності [10,13,15]. Загальний рівень поширеності ЦД в Україні становить 7,3%, що є вищим за середній показник у світі. Показник захворюваності на ЦД швидко зростає, причому ЦД діагностується серед все більш молодого населення. «Омолодження» ЦД підвищує економічне навантаження цього захворювання [25]. Жінки з ЦД мають підвищений ризик розвитку ПЕ, оскільки обидва стани пов'язані з порушеннями судинної функції та метаболізму. ПЕ може погіршити контроль над рівнем глюкози в крові, що ускладнює перебіг ЦД. З іншого боку, поганий контроль над рівнем глюкози може збільшити ризик розвитку ПЕ. Незважаючи на обмеженість конкретних статистичних даних щодо одночасного поєднання ПЕ та ЦД в Україні, відомо, що обидва стани є серйозними ускладненнями вагітності, які можуть взаємно погіршувати перебіг один одного. Подальші дослідження та моніторинг цих станів серед вагітних жінок в Україні є необхідними для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування.

Справжні клітинні та молекулярні механізми, що лежать в основі ПЕ, залишаються здебільшого нез'ясованими, однак відомо, що ендотеліальна дисфункція відіграє центральну роль у патогенезі цього стану [2,6,7], а також зумовлює дисбаланс імунних клітин і медіаторів [2,12,20].

Прееклампсія, особливо її рання форма, залишається серйозною медичною проблемою. Завдяки глобальним дослідженням і точним клінічним спостереженням суттєво розширилося розуміння етіології та патофізіології ПЕ. Найбільш вірогідною моделлю розвитку цього стану є двоетапна теорія. Перша стадія передбачає порушення плацентарної та зниження плацентарної перфузії, а друга — загальну ендотеліальну дисфункцію матері [16,17]. Ця модель пояснює переважно ранню форму ПЕ,

яка супроводжується плацентарною недостатністю та затримкою росту плода (ЗРП). Натомість ПЕ пізнього початку, яка рідше пов'язана з плацентарною дисфункцією, може мати інші механізми розвитку, зокрема, кардіогенну природу. Відповідно до цієї гіпотези, серцево-судинна дисфункція, що існувала до вагітності або була індукована нею, спричиняє порушення матково-плацентарного кровообігу й характерні клінічні прояви ПЕ [11].

За даними літератури, існує кілька основних практичних клінічних факторів ризику, що окремо або в поєднанні дають змогу ідентифікувати жінок на ранніх термінах вагітності, які належать до групи високого ризику ПЕ: антифосфоліпідний синдром (АФС) — 31,4%; хронічна гіпертензія — 19,7%; прегестаційний ЦД — 13,8%; індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>3</sup> до вагітності — 8,2% [4,10].

Сучасні дослідження вказують на вагому роль метаболічних факторів у розвитку ПЕ. Серед потенційних факторів, що впливають на цей процес, особливу роль відіграє гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), яка спричиняє розвиток тромботичних і акушерських ускладнень.

На відміну від інших форм генетичної тромбофілії, за ГГЦ немає вихідних порушень у системі гемостазу. Підвищену схильність до ГГЦ мають курці. Споживання великої кількості кави є одним із факторів, що сприяють підвищенню рівня ГЦ у крові. В осіб, які споживають понад 1 літр кави на добу, рівень ГЦ на 2–3 мкмоль/л вищий, ніж у тих, хто не п'є кави взагалі. 1 літр на добу нефільтрованої заварної кави підвищує рівень ГЦ на 10%, а фільтрованої — на 18%. Рівень ГЦ часто підвищується за малорухомого способу життя. Помірні регулярні фізичні вправи сприяють зниженню рівня ГГЦ за ГЦ. Споживання невеликих кількостей алкогольних напоїв може знижувати рівень ГЦ, а великих кількостей — навпаки, збільшувати рівень ГЦ у крові. Деякі препарати (наприклад, пеніциліни, циклоспорини, метотрексат, карбозепін, фенітоїн, 6-азауридин, закис азоту), певні захворювання (гіпотиреоз, гіперпроліферативні захворювання, ниркова недостатність) можуть підвищувати рівень ГЦ. Найчастішою причиною ГГЦ є дефіцит фолієвої кислоти. Нестача вітаміну В<sub>12</sub>, навіть за адекватного надходження фолієвої кислоти також може призводити до накопичення ГЦ. Механізм дії цих факторів обумовлений або прямим, або непрямим анта-

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

гонізмом із ферментами або кофакторами, що беруть участь у метаболізмі ГЦ [14].

Рівень ГЦ під час вагітності варіює залежно від національних і соціально-економічних факторів. Протягом життя рівень ГЦ у крові поступово підвищується. До статевого дозрівання рівень ГЦ у хлопчиків і дівчат приблизно однаковий (близько 5 мкмоль/л). У пубертатний період рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, але в хлопчиків це підвищення більш виражене, ніж у дівчат. У дорослих рівень ГЦ коливається навколо показників 10–11 мкмоль/л (у чоловіків концентрація ГЦ зазвичай вища, ніж у жінок). З віком рівень ГЦ поступово підвищується, причому в жінок цей процес відбувається швидше, ніж у чоловіків. Підвищення рівня ГЦ із віком пояснюється зниженням функції нирок, а його вищі показники в чоловіків — більшою м'язовою масою.

У крові дорослої людини рівень ГЦ не має перевищувати 15 мкмоль/л (у жінок — до 12 мкмоль/л). Нормальні значення ГЦ під час вагітності такі: 3,9–7,3 ммоль/л — до 16 тижнів гестації, 3,5–5,3 ммоль/л — у 20–24 тижні гестації, 3,3–7,5 ммоль/л — від 36 тижнів гестації. Вже на 3–5-ту добу після пологів відносна гіпогемостеїнемія зникає, і рівень ГЦ у крові породіллі відновлюється до звичайних показників для дорослих [21].

Дослідження цієї проблеми має важливе значення для розроблення ефективних методів профілактики і лікування, що сприятиме поліпшенню прогнозу для матері й дитини.

**Мета** дослідження — оцінити клініко-діагностичне значення порушень метаболізму ГЦ в ускладненнях вагітності в жінки з тяжкою формою ПЕ, поєднаної з екстрагенітальною патологією.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки.

### Клінічний випадок

*Вагітна Р.* віком 35 років. З анамнезу з'ясовано, що пацієнтка має гіпертонічну хворобу II ступеня з 20 років (постійний тиск — 130/80 мм рт. ст.); ЦД II типу, інсулінонезалежний, діагностований у 2019 р., перебуває на обліку в ендокринолога; ожиріння III ступеня.

В анамнезі в пацієнтки виявлено ПЕ під час I вагітності.

Перша вагітність у 2021 р. закінчилася передчасними пологам на 30-му тижні, проведено кесарів розтин через відсутність ефекту від лікування тяжкої ПЕ на тлі екстрагенітальної патології.

Під час операції вилучено дитину масою тіла 960 г, зростом 30 см. Дитина померла на другому місяці життя.

Друга вагітність — теперішня. У терміні вагітності 10 тижнів проведено перший огляд. Скарг пацієнтки не висувала.

Уродичів по материнській лінії — ЦД і серцево-судинні захворювання. Туберкульоз, вірусні гепатити, венеричні хвороби заперечує. Холецистектомія — у 2020 р. Алергічний анамнез не обтяжений. Менструації — з 12 років, тривалістю 4–5 днів, рясні, з інтервалом 25–26 днів. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові блідо-рожеві. Гемодинаміка стабільна. Артеріальний тиск — 130/80 мм рт. ст. Пульс — 84 уд./хв, ритмічний. Температура тіла — 36,7°C. Язик вологий, чистий. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовиділення не порушене. Виділення зі статевих шляхів — слизові, помірні. Набряків немає. Діагноз на момент постановки на облік із вагітності — «Вагітність 10 тижнів. Післяопераційний рубець на матці. Хронічна гіпертензія II стадії. ЦД II типу, інсулінонезалежний. Ожиріння III ступеня. Обтяжений акушерський анамнез». До факторів ризику віднесено гіпертонічну хворобу, ЦД II типу, хронічну гіпертензію, гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності, ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> на момент першого звернення до жіночої консультації. Сімейний анамнез гіпертензії та ЦД.

Каптоприл як інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту не рекомендується до застосування, оскільки підвищує ризик природжених вад. Рекомендована терапія: допегіт у дозі 250 мг — по 2 таблетки 3 рази на добу.

Аспірин Кардіо в дозі 150 мг — по 1 таблетці 1 раз на добу з 12 тижнів вагітності. Фолієва кислота в дозі 800 мкг — 1 раз на добу. Кальцій у дозі 2 г — з 16 тижнів вагітності (під час вживання їжі).

**Обстеження.** Група крові — В (III) Rh+. Глюкоза крові — 7,2 ммоль/л. Аналіз виділень із піхви — II ступінь чистоти. Бактеріологічний посів: сеча — *Escherichia coli* титр 10<sup>3</sup>, після лікування — ріст мікроорганізмів не виявлений. Загальний аналіз сечі: білок — 0,051 г/л.

Коагулограма — без особливостей. Аналіз крові на ГЦ — 5,4 мкмоль/л.

Проведено скринінгову програму для вагітних для заперечення спорадичних вад розвитку і числових хромосомних порушень. Ризик поширених хромосомних трисомій (21, 18, 13 хромосом) розраховано за програмним модулем *Fetal Medicine Foundation*.

Ризик не підвищений, але для трисомії 21 у плода він становив 1/933, що трактується як середній ризик (у межах — 1/251-1/1000). Під час медико-генетичного консультування вагітній, яка має середній ризик за даними скринінгу I триместру, надано певні рекомендації. Враховуючи вищезазначені висновки та рекомендації, вагітній жінці рекомендовано продовжувати регулярний моніторинг за станом плода за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Контрольне УЗД («генетична сонографія») у терміні 19–20 тижнів дає змогу заперечити більш пізні вади розвитку і врахувати специфічні мінорні ехо-маркери трисомій 21/18/13. У разі нормальних результатів УЗД слід повторити скринінг, у т.ч. потрібний тест (альфафетопротейн (АФП), β вільний хоріонічний гонадотропін (β-ХГЛ) та естріол) із подальшим розрахунком індивідуального ризику хромосомних аномалій. Додатково потрібно обстежити плацентарний фактор росту плаценти як інформативний маркер стану плацентарної функції. У випадку виявлення ехографічних змін, особливо якщо вони підозрілі з генетичної точки зору, слід провести консультацію генетика та вирішити можливість інвазивного діагностування. Усі рекомендації та обстеження слід проводити для вчасного виявлення та обстеження можливих вад розвитку плода, а також забезпечення безпечного і нормального перебігу вагітності. УЗД (18 тижнів + 5 діб): змін внутрішніх органів у плода не виявлено.

Скарги на 15-му тижні вагітності. Вагітна звернула увагу на появу синців на шкірі без очевидних причин. Синці з'являються легко, і жінка не може пригадати жодних травм або інших факторів, які могли б їх спричинити. Кількість синців різко збільшилася. У сімейному анамнезі (з боку матері та батька) подібних проявів не було. Виявлено гомозиготне носійство мутації генів Серпіна та інтегрини α2; гетерозиготне носійство мутації гена інтегрини β3. Це призводить до підвищеної адгезивної та агрегаційної здатності тром-

боцитів і помірного зниження фібринолітичної активності крові. Не виявлено мутацій високого ризику тромбофілії (протромбіну та фактора Лейдена). Додатково виявлено гомозиготне носійство мутації гена *редуктази метіонінсинтетази*; гетерозиготне носійство мутації гена метилентетрагідрофолатредуктази. Це спричиняє ГЦ.

Аналіз крові на ГЦ — 11,8 мкмоль/л. D-димер — 750 нг/мл. Активність плазміногену — 80%. Тромбоеластографія (ТЕГ), параметр LY30 — 5%. Час лізису еуглобулінового згустка — 12 нг/мл. Активність тканинного активатора плазміногену (tPA) — 5 нг/мл. Інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1) — 20 нг/мл (у плазмі). Кількість тромбоцитів (PLT) —  $339 \times 10^9$ /л. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) — 7,4 фл. Агрегація тромбоцитів з адреналіном (5 мкМ) — 37%. Рівень фактора фон Віллебранда (vWF) — 75% активності. Рівень тромбоспондину — 96 нг/мл. β-тромбоглобулін (β-TG) — 20 нг/мл. Солі розчинного фібрину (СРФ) — 2 мг/100 мл

Діагноз — «Вагітність 15 тижнів. Тромбофілія проміжного ризику. ГЦ».

Рекомендовано: продовжити застосування *кардіомагнілу* в дозі 150 мг/добу; зменшити дозу фолієвої кислоти до 5 мг/добу; додати до лікування *Веммел Дуе Ф* — 1 капсула на добу після вживання їжі вранці, курс — 1 місяць; контроль коагулограми через місяць.

Скарги на 18-му тижні вагітності на погіршення зору. Проведено консультацію офтальмолога і діагностовано діабетичну непроліферативну ангіоретинопатію сітківки — ускладнення ЦД II типу. Виконано периферичну лазерну коагуляцію сітківки обох очей.

Скарги на 22-му тижні вагітності на сильний головний біль, генералізовані набряки та підвищення артеріального тиску до 159/109 мм рт. ст. Жінку госпіталізовано до відділення КНП «Перинатальний центр м. Києва», де перебувала до 26 тижнів вагітності.

Проведено електрокардіограму за 12 відведеннями — у межах норми. За даними УЗД нирок виявлено норму, черевної порожнини — гепатомегалію і стеатогепатоз, матки — сидничне передлежання, ЗРП, кальциноз плаценти I–II ступеня, рубець на матці.

Під час обстеження на АФС виявлено такі порушення: антифосфатидилсеринові антитіла: (αPS) IgG — 13,4 MPL, (αPS) IgM — 11,8 MPL, (αPE) IgG — 18,9 MPL, (αPE) IgM — 16,5 MPL.



Рівень ГЦ — 13,9 мкмоль/л.

Діагноз — «Вагітність 22 тижні. Сідничне передлежання. ЗРП. Хронічна гіпертензія з приєднаною ПЕ тяжкого ступеня. ЦД II типу, інсулінозалежний. Діабетична непроліферативна ангіоретинопатія сітківки, стан після периферичної лазерної коагуляції сітківки обох очей. Ожиріння III ст. Гіпергомоцистеїнемія. Гепатомегалія та стеатогепатоз. АФС».

Обрано вичікувальну тактику ведення вагітності.

Лікування вагітності проведено відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 № 151 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та третинної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді».

На 26-му тижні вагітності (у процесі обстеження та лікування) стан вагітної різко погіршився. Турбує сильний головний біль, біль у правому підребер'ї, болючість при пальпації печінки, генералізовані набряки і підвищення артеріального тиску протягом доби до 159/109 мм рт. ст. Загальний аналіз сечі: білок — 2,2 г/л.

D-димер — 1200 нг/мл. Активність плазміногену — 70%. Тромбоеластографія (ТЕГ), параметр LY30 — 5%. Час лізису еуглобулінового згустка — 12 нг/мл. Активність тканинного активатора плазміногену (tPA) — знижена. Інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1) — 32 нг/мл (у плазмі). Кількість тромбоцитів (PLT) —  $150 \times 10^9$ /л. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) — 10,4 фл. Агрегація тромбоцитів з адреналіном (5 мкМ) — 75%. Рівень фактора фон Віллебранда (vWF) — 160% активності. Рівень тромбоспондину — 115 нг/мл.  $\beta$ -тромбоглобулін ( $\beta$ -TG) — 115 нг/мл. Солі розчинного фібрину (СРФ) — 4 мг/100 мл.

Консиліум лікарів вирішив питання про розродження вагітної на тлі стабілізації гемодинамічного стану пацієнтки. Проведено лікування та профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода.

Проведено розродження шляхом кесаревого розтину в 26 тижнів вагітності. Показання до операції: хронічна гіпертензія з приєднаною ПЕ. Вилучено дитину жіночої статі, масою тіла 480 г, розміром 25 см та оцінкою за шкалою Апгар 2–3 бали. Виявлено ознаки морфофункціональної незрілості, атонію, арефлексію. Загальна крововтрата під час операції — 600 мл.

Дитина померла за 1 добу 12 годин 2 хвилини в дитячому реанімаційному відділенні. Патолого-анатомічний діагноз померлої дитини — «Основне захворювання: крайній ступінь незрілості. Ускладнення основного захворювання: набряк мозку. Супутні захворювання: надзвичайно низька маса тіла при народженні, ЗРП».

За результатами гістологічного дослідження плаценти виявлено інфаркти плаценти. У морфологічному дослідженні хоріона і децидуальної тканини виявлено зміни, пов'язані із судинною патологією: локальне малокрів'я, набряк стінки судини, децидуальні тромби, облітеруюча децидуальна васкулопатія.

Гіпергомоцистеїнемія під час вагітності може бути зумовлена як генетичними, так і набутими факторами. Спадковим фактором є гомозиготне або гетерозиготне носійство мутацій у відповідних генах, що може спричинити ГГЦ. Однак рівень ГЦ залежить не лише від генетики, він також піддається корекції через спосіб життя, харчування (вітаміни B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, фолати) і медикаментозне лікування.

Гомозиготне і гетерозиготне носійство мутацій у генах, пов'язаних із метаболізмом фолатів (наприклад, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *CBS*), може призводити до підвищеного рівня ГЦ у крові. Оскільки ці мутації передаються від батьків, вони є спадковими. Гомозиготне носійство (обидві копії гена містять мутацію) зазвичай має більш виражений ефект і може значно підвищувати рівень ГЦ. Гетерозиготне носійство (змінена одна копія гена, друга — нормальна) може мати помірний або незначний вплив, хоча за певних умов (нестача вітамінів групи B, вагітність, хронічні захворювання) рівень ГЦ також може зростати.

Гени, що беруть участь у метаболізмі ГЦ, кодують ферменти, які розщеплюють його або перетворюють на безпечні сполуки. Якщо в цих генах є мутації, процес перетворення ГЦ може порушуватися, що призводить до його накопичення. Це, своєю чергою, підвищує ризик ускладнень вагітності: передчасних пологів, тромбозів, невиношування, природжених вад розвитку плода.

Гіпергомоцистеїнемія виникає внаслідок порушення обміну амінокислоти ГЦ, яка утворюється під час метаболізму метіоніну. Основну роль у цьому процесі відіграють ферменти, що кодуються генами *MTR* (редуктаза

метіонінсинтетази) та *MTHFR* (метилентетрагідрофолатредуктаза) [9].

Ген *MTR* кодує фермент метіонінсинтетази, який бере участь у перетворенні гомоцистеїну на метіонін. Для його роботи необхідний кофермент — вітамін B<sub>12</sub> (кобаламін). Гомозиготне носійство мутації *MTR* (наприклад, A2756G) знижує активність ферменту, що призводить до накопичення ГЦ у крові. Як наслідок, розвивається виражена ГЦ, яка має спадковий характер.

Ген *MTHFR* кодує фермент, що бере участь у перетворенні фолатів на активну форму — 5-метилтетрагідрофолат, який необхідний для реметилування ГЦ у метіонін. Найбільше вивчена мутація *C677T* у гетерозиготному стані знижує активність ферменту на 30–40%, що може спричинити помірну ГЦ, особливо за дефіциту фолієвої кислоти або вітамінів групи В.

Одночасне носійство мутацій у генах *MTR* і *MTHFR* порушує обидва основні шляхи перетворення ГЦ: реметилування через метіонінсинтетазу та утилізацію через *MTHFR*. Це підсилює вираженість ГЦ і значно підвищує ризик тромбозів, ускладнень вагітності, порушень розвитку плода та серцево-судинних захворювань [15,18,19].

Поліморфізм гена *MTHFR*, зокрема, 677C>T і 1298A>C, є значним фактором ризику розвитку ГЦ, оскільки впливає на активність ферменту *MTHFR*, що відіграє ключову роль у метаболізмі фолатів і ГЦ [24]. Поліморфізм 677C>T знижує активність ферменту *MTHFR*, причому особи з гомозиготним ТТ-генотипом мають значно нижчу активність ферменту порівняно з носіями СС-генотипу. Це призводить до зменшення ефективності перетворення ГЦ назад на метіонін, що спричиняє підвищення рівня ГЦ у крові. Поліморфізм гена 1298A>C також впливає на активність *MTHFR*, але іншим шляхом він спричиняє заміну амінокислоти в білку, що може впливати на його функціонування і стабільність [2].

Вітаміни групи В, зокрема B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> і фолієва кислота, є важливими кофакторами у метаболізмі ГЦ. Вони сприяють його перетворенню назад на метіонін або на інші метаболіти, такі як цистеїн, через транссульфурацію. Це означає, що достатнє споживання цих вітамінів може допомогти знизити ризик розвитку ГЦ, особливо в людей із поліморфізмом гена *MTHFR* [3].

Гомозиготне носійство мутації гена *MTR* і гетерозиготне носійство мутації гена *MTHFR* спричиняють розвиток ГЦ через порушення функції двох ключових ферментів, що беруть участь у метаболізмі ГЦ. Це спадкові порушення, які можуть проявлятися клінічно під час вагітності або за умов дефіциту вітамінів групи В.

Недостатність вітамінів B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> і фолієвої кислоти може посилювати прояви ГЦ, оскільки ці вітаміни є коферментами в метаболізмі ГЦ. Їхній дефіцит додатково знижує активність відповідних ферментів, що призводить до подальшого підвищення рівня ГЦ.

На основі описаного випадку можна стверджувати, що ГЦ є важливим фактором ризику ПЕ, особливо в тяжких ранніх формах. Імовірно, підвищений рівень ГЦ порушує функцію ендотелію, сприяє оксидативному стресу та підвищує ризик тромбозу в плацентарних судинах, що може призводити до розвитку ПЕ. Описаний нами випадок підтверджує, що високий рівень ГЦ вже з 15-го тижня вагітності суттєво збільшує ймовірність раннього і тяжкого перебігу ПЕ, що узгоджується з даними літератури. За літературними даними, перевищення рівня ГЦ  $\geq 8$  мкмоль/л підвищує ризик розвитку ПЕ в 3,9 раза, а концентрація ГЦ  $\geq 11$  мкмоль/л свідчить про 10-кратне зростання цього ризику [14].

У наведеної нами пацієнтки ГЦ дійсно ускладнив перебіг ЦД, збільшуючи ризик судинних ускладнень. Діагностовано діабетичну непроліферативну ангіоретинопатію сітківки як ускладнення ЦД II типу. У пацієнтів із ЦД уже наявний підвищений ризик ендотеліальної дисфункції, а також мікро- і макроангіопатій.

За даними літератури, ГЦ посилює атеросклероз, оксидативний стрес і мікросудинні ускладнення, що призводить до розвитку діабетичної нефропатії, ретинопатії та невропатії. У пацієнтів із ЦД підвищений рівень ГЦ корелює з прогресуванням судинних ускладнень, особливо в контексті гіперкоагуляції і тромбозів [22,25]. ГЦ справді може підвищувати ризик тромбозів, але сама по собі не є прямим наслідком мутацій у генах *SERPINE1* (серпін), *ITGA2* (інтегрин  $\alpha 2$ ) або *ITGB3* (інтегрин  $\beta 3$ ). Вона переважно пов'язана з мутаціями в генах *MTHFR*, *CBS*, *MTR*, *MTRR*, які впливають на метаболізм ГЦ.

Ген *SERPINE1* (*PAI-1*): кодує інгібітор активатора плазміногену-1 (*PAI-1*), який є головним інгібітором фібринолізу. Підвищена експресія або активність *PAI-1* може знижувати

фібринолітичну активність крові, сприяючи тромбоутворенню.

Ген *ITGA2*: кодує  $\alpha 2\beta 1$ , який є рецептором для колагену на поверхні тромбоцитів. Поліморфізми в цьому гені можуть підвищувати адгезію тромбоцитів до колагену, збільшуючи ризик тромбоутворення.

Ген *ITGB3*: кодує  $\beta 3$ -субодиницю інтегрину  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ , основного рецептора фібриногену на тромбоцитах. Мутації в цьому гені можуть змінювати властивості рецептора, посилюючи агрегацію тромбоцитів і підвищуючи ризик тромбофілії.

Мутації в *SERPINE1* можуть знижувати фібриноліз, тобто уповільнювати розщеплення тромбів, що сприяє гіперкоагуляції. Мутації в *ITGA2* та *ITGB3* впливають на функцію тромбоцитів, посилюючи їхню адгезію та агрегацію, що може призводити до тромбофілічних станів. Водночас ці мутації не є безпосередньо пов'язаними з ГГЦ, хоча разом вони можуть підвищувати ризик тромбоутворення [25].

Імовірно, гомозиготне носійство мутацій у генах *SERPINE1* і *ITGA2*, а також гетерозиготне носійство мутації гена *ITGB3*, виявлені в наведеної нами пацієнтки, призвели до підвищеної адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів і помірного зниження фібринолітичної активності крові. Ці фактори посилили тромбофілічні ризики, особливо за наявності супутньої ГГЦ.

Гомоцистеїн — це речовина, що утворюється в процесі метаболізму метіоніну. ГГЦ також пов'язаний із порушенням ліпідного обміну, що може спричинити накопичення жиру в тканинах та ожиріння. Це підкреслює важливість здорового харчування та активного способу життя для зниження ризику ГГЦ і пов'язаних із ним станів [7].

Вагітність супроводжується значними змінами в організмі жінки, зокрема, у кровообігу та метаболізмі, що впливає на рівні різних біохімічних маркерів, у т.ч. ГЦ. Зниження рівня ГЦ під час вагітності є результатом фізіологічних адаптацій, які включають гемодилуцію, підвищену швидкість клубочкової фільтрації, а також потенційне поглинання ГЦ плодом. Це зниження зазвичай відбувається до початку II триместру і надалі залишається відносно стабільним. Концентрація ГЦ повертається до попереднього рівня за 2–4 доби після пологів. Вважають, що зниження рівня ГЦ під час вагітності призводить до плацентарного кровообігу [1].

Гіпергомоцистеїнемія підвищує ризик тромбозу в плацентарних судинах. Дослідження гістологічних препаратів плаценти в жінок із тромбофілією та ГГЦ виявляє: фібринові відкладення в інтервільозному просторі є ознакою порушення фібринолізу та надмірного згортання крові; тромбоз судин ворсинчастого хоріона є свідченням внутрішньосудинного згортання в межах плацентарного кровообігу; інфаркти плаценти — це ділянки ішемічного некрозу, що виникають через недостатній кровообіг, спричинений тромбозами; дистрофічні зміни трофобласта, зумовлені гіпоксією внаслідок порушення мікроциркуляції. Тромбоз у системі матково-плацентарного кровообігу може призводити до ЗРП, плацентарної недостатності, передчасного відшарування плаценти, невиношування вагітності, ПЕ та еклампсії. У наведеному нами дослідженні це підтверджено морфологічно і гістологічно під час обстеження плаценти.

Імовірно, патофізіологію тромбофілії та порушення плацентарного кровообігу в наведеної нами пацієнтки можна пояснити тим, що тромбофілія характеризується схильністю до підвищеного тромбоутворення через генетичні або набуті порушення. Під час вагітності система згортання крові зміщується в бік гіперкоагуляції, що є адаптаційним механізмом, спрямованим на зменшення крововтрати під час пологів. У жінок із тромбофілією цей механізм може бути надмірно активним, що призводить до утворення мікротромбів у судинах плаценти.

У наведеної нами пацієнтки однократно виявлено антифосфатидилсеринові антитіла: ( $\alpha$ PS) IgG — 13,4 MPL, ( $\alpha$ PS) IgM — 11,8 MPL, ( $\alpha$ PE) IgG — 18,9 MPL, ( $\alpha$ PE) IgM — 16,5 MPL. Лабораторні критерії для встановлення діагнозу АФС передбачають повторний аналіз за 12 тижнів. У 28 тижнів вагітності аналіз на АФС не проводили, оскільки розродження відбулося на 26-му тижні.

За даними літератури, антифосфоліпідні антитіла безпосередньо взаємодіють із синцитіотрофобластом і цитотрофобластом, інгібують міжклітинне злиття клітин трофобласта, посилюють протромботичні механізми, призводять до дефектів імплантації та зниження глибини децидуальної інвазії трофобласта, пригнічують продукцію хоріонічного гонадотропіну і посилюють тромботичні тенденції [1,21].

Подальші дослідження необхідні для уточнення механізмів взаємозв'язку в разі поєднан-

ня ГГЦ та АФС під час вагітності, а також для розроблення ефективних стратегій ведення вагітних із високим ризиком цих ускладнень.

## Висновки

Гіпергомоцистеїнемія є важливим фактором ризику як ранньої тяжкої форми ПЕ, так і судинних ускладнень за ЦД у вагітних.

Гомозиготне носійство мутації гена *MTR* і гетерозиготне носійство мутації гена *MTHFR* спричиняють розвиток ГГЦ через порушення двох ключових ферментів, задіяних у метаболізмі ГЦ.

Гомозиготне носійство мутацій у генах *SERPINE1* і *ITGA2*, а також гетерозиготне носійство мутації гена *ITGB3* можуть призводити до підвищеної адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів і помірного зниження фібринолітичної активності крові.

Гістологічні дослідження підтверджують, що тромбофілія за ГГЦ реалізує патологічний вплив через порушення матково-плацентарного кровообігу.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. (2017, Sep). Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. *Arthritis Rheumatol.* 69(9): 1710-1721. Epub 2017 Jul 18. doi: 10.1002/art.40136.
2. Afaq E, Ali A, Jamil R, Waseem HF. (2023). Association of plasma folic acid, vitamin-B12 and homocysteine with recurrent pregnancy loss. A case control study. *Pak J Med Sci.* 39(5): 1280-1285. doi: 10.12669/pjms.39.5.7432.
3. Bošković A, Čuk A, Mandrapa V, Dugandžić Šimić A, Cvetković I, Orlović Vlaho M et al. (2024, Jan 3). Association of MTHFR polymorphism, folic acid and vitamin B12 with serum homocysteine levels in pregnant women. *Biomol Biomed.* 24(1): 138-143. doi: 10.17305/bb.2023.9260.
4. Campbell NE, Deer EM, Herrock OT, LaMarca BB. (2022, Aug 12). The Role of Different Lymphoid Cell Populations in Preeclampsia Pathophysiology. *Kidney360.* 3(10): 1785-1794. doi: 10.34067/KID.0001282022.
5. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. (2023 Feb 8). Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health.* 20(4): 2994. doi: 10.3390/ijerph20042994.
6. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. (2021, May 6). A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int.* 2021: 6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
7. Gu C, Wu W, Lai K, Li H, Wu L, Lu W et al. (2023, Apr 27). Maternal pre-pregnancy BMI, MTHFR polymorphisms, and the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women from South China: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 23(1): 295. doi: 10.1186/s12884-023-05605-6.
8. Headen K, Jakaite V, Mesarić VA, Scotta C, Lombardi G et al. (2024, Apr 30). The Role of Regulatory T Cells and Their Therapeutic Potential in Hypertensive Disease of Pregnancy: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 25(9): 4884. doi: 10.3390/ijms25094884.
9. Holianovskiy O, Morozova O, Frolov S. (2023). Hiperhomotsysteiniemia yak marker akusherskoi patolohii. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* (3): 52-59 [Голяновський О, Морозова О, Фролов С. (2023). Гіпергомоцистеїнемія як маркер акушерської патології. *Репродуктивне здоров'я жінки.* (3): 52-59]. URL: <https://repro-health.com.ua/article/view/283896>.
10. Hu J, Guo Q, Liu C, Yu Q, Ren Y, Wu Y et al. (2024). Immune cell profiling of preeclamptic pregnant and postpartum women by single-cell RNA sequencing. *Int Rev Immunol.* 43(1): 1-12. Epub 2022 Nov 11. doi: 10.1080/08830185.2022.2144291. PMID: 36369864.
11. Hu XJ, Su MR, Cao BW, Ou FB, Yin RX, Luo AD. (2023, Oct 1). Relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 SNP and serum homocysteine levels of Zhuang hypertensive patients in the central region of Guangxi. *Clin Hypertens.* 29(1): 26. doi: 10.1186/s40885-023-00250-9.
12. Kalafat E, Thilaganathan B. (2017, Dec). Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 29(6): 383-389. doi: 10.1097/GCO.0000000000000419.
13. Karumanchy SA. (2016). Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy. *Hypertension.* 67: 1072-1079. doi: 10.1161/HYPERTENSION.116.06421.
14. Kaur G, Kohli B, Sood R. Correlation of hyperhomocysteinemia with severity of pregnancy-induced hypertension — a case-control study. *Curr Trends Diagn Treat.* 2019;3:23–26. <https://www.ctdt.co.in/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10055-0068>.
15. Korchynska OO, Rostoka LM, Liakh OI ta insh. (2016). Hiperhomotsysteiniemia yak osnova riznykh patolohichnykh staniv. *Naukovo-praktychnyi zhurnal dlia pediatriv ta likariv zahalnoi praktyky - simeinoi medytsyny.* 3-4(33-34): 26-34. [Корчинська ОО, Росток ЛМ, Лях ОІ та інш. (2016). Гіпергомоцистеїнемія як основа різних патологічних станів. *Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики - сімейної медицини.* 3-4(33-34): 26-34].
16. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ozegowska E. (2023, Dec 25). Pathophysiology of Preeclampsia-Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci.* 25(1): 307. doi: 10.3390/ijms25010307.
17. Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. (2020, Oct 14). Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Life (Basel).* 10(10): 239. doi: 10.3390/life10100239.
18. Kubo Y, Shoji K, Tajima A, Horiguchi S, Fukuoka H, Nishikawa M et al. (2023, Jul 1). Serum 5-Methyltetrahydrofolate Status Is Associated with One-Carbon Metabolism-Related



- Metabolite Concentrations and Enzyme Activity Indicators in Young Women. *Int J Mol Sci.* 24(13): 10993. doi: 10.3390/ijms241310993.
19. Long S, Goldblatt J. (2016, Apr). MTHFR genetic testing: Controversy and clinical implications. *Aust Fam Physician.* 45(4): 237-240.
  20. Tsoi SM, Steurer M, Maltepe E, Fineman JR. (2024, Sep). Preeclampsia and the Barker hypothesis: are we beginning to see the trees in the forest? *Pediatr Res.* 96(4): 826-827. Epub 2024 May 31. doi: 10.1038/s41390-024-03264-7.
  21. Viall CA, Chamley LW. (2015, May). Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 14(5): 446-471. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.008.
  22. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. (1999, Mar). Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 180; 3 Pt 1: 660-664. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70269-3.
  23. Wang H, Li H, Rong Y, He H, Wang Y, Cui Y et al. (2024, May 24). Bioinformatics identification and validation of maternal blood biomarkers and immune cell infiltration in preeclampsia: An observational study. *Medicine (Baltimore).*;103(21): e38260. doi: 10.1097/MD.00000000000038260.
  24. Wu H, Zhu P, Geng X, Liu Z, Cui L, Gao Z et al. (2017, May). Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 295(5): 1105-1118. doi: 10.1007/s00404-017-4322-z.
  25. Yefymenko OK. (2015). Vyznachennia rivnia homotsysteinu yak markera ryzyku rozvytku preeklampsii vazhkooho stupenia. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii. 1: 120-121. [Єфименко ОК. (2015). Визначення рівня гомоцистеїну як маркера ризику розвитку преєклампсії важкого ступеня. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 120-121]. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.1.4699>.

**Відомості про авторів:**

**Наритник Тетяна Теодорівна** — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0003-0568-2760>.

**Костенко Ольга Юрійвна** — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4384-7861>.

**Маланчук Олег Борисович** — заст. директора КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9.

**Дукмас Ірина Анатоліївна** — лікар-акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0009-0002-2659-126x>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** — лд.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.