

УДК 618.3: 616.153.478.6-07-08:616-053.31

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОДХОДАМИ К ФОЛАТНОЙ ТЕРАПИИ

Гурьева В.А., Костькина Я.М.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул,
e-mail: kostkinayana@yandex.ru

В статье представлена сравнительная оценка течения беременности, перинатальной патологии и катамнеза детей первого года жизни, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, которые получали корректирующую терапию с прегравидарного этапа (за два месяца до планируемой беременности) и с момента постановки на диспансерный учет ($9,9 \pm 0,54$ недель беременности). В качестве гомоцистеинкорректирующих препаратов на прегравидарном этапе женщины получали Элевит Пронаталь, содержащий 12 витаминов (включая 800 мкг фолиевой кислоты, 4 мкг витамина B12, 2,6 мг витамина B6) и 7 минералов, и препарат Ангиовит, который содержит фолиевую кислоту в дозе 500 мг, в комплексе с витаминами группы B (B6 – 4 мг, B12 – 6 мкг). Установлена более высокая частота осложнений беременности у женщин с фолатной терапией, проводимой после 9 недель: угроза прерывания беременности на раннем сроке, плацентарная недостаточность, гестоз, синдром задержки развития плода, более низкая оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, высокая частота гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефалического синдрома, нарушения предречевого развития.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, течение беременности, состояние новорожденных, нейросонография, психоневрологические синдромы

THE COURSE OF PREGNANCY, BIRTH OF CHILDREN AND THE FIRST YEAR OF LIFE IN WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH DIFFERENT APPROACHES TO FOLATE THERAPY

Gurieva V.A., Kostkina Y.M.

GBOU VPO «Altai State Medical University», Barnaul, e-mail: kostkinayana@yandex.ru

The article presents comparative evaluation of pregnancy course, perinatal pathology, catamnesis of the first-year-old infants and mothers with hyperhomocysteinemia was made, the latter have received corrective therapy since the pregravid phase (two months before the planned pregnancy) and since pregnancy regular medical check-up ($9,9 \pm 0,54$ weeks of pregnancy). As drugs on the pregravid phase Elevit Pronatal containing 12 vitamins (including 800 mcg of folic acid, 4 mg of vitamin B12, vitamin B6, 2,6 mg) and 7 minerals, and the drug Angiovit that contains folic acid at a dose of 500 mg in combination with B vitamins (B6 – 4 mg, B12 – 6 micrograms). The higher frequency of pregnancy complications (such as the threatened abortion, placental insufficiency, preeclampsia, the syndrome of fetus developmental delay, lower assessment of newborn according to the Apgar score, high incidence of hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, hypertensive hydrocephalic syndrome, impaired speech development was noticed in women with folate therapy carried out after 9 weeks of pregnancy.

Keywords: hyperhomocysteinemia, course of pregnancy, newborns' condition, neurosonography, neuropsychiatric syndromes

Рост соматической патологии и частоты осложнений беременности способствует росту неврологических нарушений у детей первого года жизни, достигая по данным Комитета экспертов Всемирной Организации Здравоохранения 20% [1]. Среди факторов, предрасполагающих к неблагоприятным исходам беременности, рассматривают гипергомоцистеинемия, способствующую патологическим изменениям сосудистой стенки [2, 8]. Но состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, изучено недостаточно. Так же мало данных о влиянии времени начала проводимой гомоцистеинкорректирующей терапии на течение беременности, перинатальные исходы и состояние детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией.

Целью работы явилось изучение особенностей течения, исходов беременности и катамнеза детей, рожденных от женщин с гипергомоцистеинемией, которым корректирующая терапия проводилась с прегравидарного этапа или со времени постановки на диспансерный учет.

Материалы и методы исследования

Течение беременности, исходы и состояние новорожденных изучено у 181 женщины в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст $25,3 \pm 0,5$ лет). Женщин в сравниваемых группах рандомизировали по возрасту, социальному статусу, паритету гинекологической и экстрагенитальной патологии на две клинические группы. Основную группу составили 115 женщин с гипергомоцистеинемией, из которых выделены три подгруппы. В I подгруппу вошли 40 женщин со средним уровнем гомоцистеина $16,4 \pm 0,42$ мкмоль/л, которые начали прием фолатов с этапа преграви-

дарной подготовки, за два месяца до планируемой беременности. В качестве гомоцистеинкорректирующего препарата был использован витаминно-минеральный комплекс для беременных «Элевит Пронаталь», в состав которого входит фолиевая кислота в дозировке 800 мкг и необходимые для метаболизма гомоцистеина витамины группы В: В6 – 2,6 мг, и В12 – 4 мкг, витамины: А – 1,2 мг, В1 – 1,6 мг, В2 – 1,8 мг, С – 100 мг, D3 – 12,5 мкг, Е – 15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг) и комплекс эссенциальных минералов (Са – 125 мг, Mg – 100 мг, Р – 125 мг, Fe – 60 мг, Cu – 1 мг, Mn – 1 мг, Zn – 7,5 мг), в дозировках, рекомендуемых для беременных (по нормативам РФ, 2006. Ко II подгруппе отнесены 42 пациентки с гипергомоцистеинемией ($15,4 \pm 0,32$ мкмоль/л), которые получали препарат «Ангиовит», содержащий 500 мкг фолиевой кислоты в комплексе с витаминами В6 – 4 мг и В12 – 6 мкг.

В III подгруппу вошли беременные, с гипергомоцистеинемией ($14,1 \pm 0,55$ мкмоль/л), выявленной в первом триместре беременности во время постановки на диспансерный учет. Начало корректирующей терапии в данной группе приходится на $9,9 \pm 0,54$ недель беременности. Женщины в этой группе получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке, назначаемой в женских консультациях при постановке на диспансерный учет по беременности – 400 мкг в сутки, по рекомендациям FDA категория А [9].

В группу сравнения вошли 66 беременных в возрасте от 19 до 34 лет (средний возраст $25,5 \pm 0,6$ лет) с уровнем гомоцистеина в пределах референтных значений ($5,23 \pm 0,18$ мкмоль/л).

Всем женщинам проводилось клиническое обследование, включавшее трехкратный ультразвуковой скрининг состояния плода в сроки 11–14, 20–24, 32–34 недели беременности на аппарате «Hawk 2101» – Medical Utrasaund Scanners (Дания) с многочастотными трансабдоминальными и трансвагинальными датчиками, а также на аппарате «Алока-650». Состояние маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока и плодового кровотока оценивали доплерографическим исследованием при помощи ультразвуковых аппаратов «Combison 420», «Phillips HD11» в сроки 22–24, 32–34 недели. Кардиотокографическое исследование осуществляли после 34-недельного срока беременности с помощью автоматизированного фетального монитора-анализатора.

Состояние новорожденных в группах оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни [3]. Зрелость плода определяли клинически – по совокупности морфологических и функциональных признаков. Учитывались также антропометрические показатели (вес, рост плодов). На 3–6 сутки новорожденным аппаратом «Siemens» с использованием линейного датчика проводили нейросонографическое исследование по стандартной методике – через большой родничок в коронарной и сагиттальной плоскостях. Для оценки состояния детей в течение первого года жизни анализировали истории развития ребенка (учетная форма 112/у).

Исследование проводилось с информированного согласия всех наблюдаемых беременных, после их предварительного ознакомления со стандартным протоколом и дизайном исследования. Дизайн исследования был одобрен на заседании локального Этического комитета при ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России (протокол №11 от 25.12.2009).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса и Фишера. Для сравнения нескольких независимых выборок использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, для попарного сравнения групп применяли критерий Ньюмана-Кеулса. Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная оценка особенностей течения беременности у обследованных нами женщин в зависимости от срока назначения гомоцистеинкорректирующей терапии показала следующее. У женщин, получавших фолиевую кислоту с прегравидарного этапа, как при использовании витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь с дозой фолиевой кислоты 800 мкг, так и при применении Ангиовита, содержащего 500 мкг фолатов в комплексе с витаминами группы В, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). У пациенток, которые получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке – 400 мкг со времени постановки на диспансерный учет ($9,9 \pm 0,54$ недель беременности) статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдались осложнения беременности, в сравнении с пациентками, у которых гомоцистеинкорректирующая терапия проводилась с прегравидарного этапа (табл. 1).

Как видно из табл. 1, практически у трети женщин с гипергомоцистеинемией (30,3%), которые получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке со времени постановки на диспансерный учет, беременность была осложнена угрозой прерывания на ранних сроках, что было статистически значимо чаще в сравнении с данными пациенток, которые получали фолаты в составе витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь ($p = 0,02$) и препарата Ангиовит с этапа прегравидарной подготовки ($p = 0,04$) и у беременных с нормальными значениями гомоцистеина ($p = 0,03$).

В подгруппе пациенток, получавших фолаты со времени постановки на диспансерный учет, в 15,2% случаев на этапе госпитализации в стационар с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, при эхоскопическом исследовании была диагностирована ретрохориальная гематома. Кроме того, более чем у трети беременных (39,4%), лечение которых начато позже 9-недельного срока, выявлены эхоскопические маркеры плацентарной не-

достаточности (несоответствие толщины плаценты сроку гестации, изменение количества околоплодных вод). Последние диагностировались статистически значимо чаще в данной подгруппе (39,4%) в сравнении с беременными, которые получали витаминно-минеральный комплекс Элевит

Пронаталь (7,5%, $p < 0,002$), препарат Ангиовит (14,3%, $p < 0,017$) и женщинами группы сравнения (15,2%, $p < 0,015$). Вероятно, выявленные особенности могли быть обусловлены сосудистыми нарушениями, сформировавшимися еще в процессе плацентации.

Таблица 1

Частота осложнений беременности у женщин в сравниваемых группах

Осложнения беременности	Терапия с прегравидарного этапа				III группа (n = 33) (3)		Группа сравнения (n = 66) (4)		p
	I подгруппа (n = 40) (1)		II подгруппа (n = 42) (2)		абс.	%	абс.	%	
	абс.	%	абс.	%					
Угроза прерывания в ранние сроки	3	7,5	4	9,5	10	30,3	7	10,6	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,04$ $p_{3-4} = 0,03$
Угроза преждевременных родов	4	10,0	5	11,9	12	36,4	10	15,2	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,03$
Плацентарная недостаточность	5	12,5	6	14,3	13	39,4	11	16,7	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,02$
Гестоз	5	12,5	5	11,9	12	36,4	9	13,6	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,02$
Задержка развития плода	0	0	0	0	3	9,1	0	0	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечания:

p_{1-3} – достоверность различий между первой и третьей группой ($p < 0,05$);

p_{2-3} – достоверность различий между второй и третьей группой ($p < 0,05$);

p_{3-4} – достоверность различий между третьей группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

Плацентарная недостаточность и сосудистый эндотелиоз, формирующиеся на фоне поздней коррекции гипергомоцистеинемии, считаются предрасполагающими факторами к развитию гестоза [5, 6]. При оценке клинических проявлений гестоза по шкале Г.М. Савельевой (2008) нами установлено, что у женщин, которые получали фолаты с начала диспансерного наблюдения, его признаки выявлены у 36,4% обследованных. Это оказалось статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе беременных, которым терапия проводилась с прегравидарного этапа, и в сравнении с группой женщин с референтными значениями гомоцистеина. У женщин сравниваемых клинических подгрупп диагностировали гестоз преимущественно легкой степени. У 9,1% беременных женщин с гипергомоцистеинемией, коррекция которой была начата со времени диспансерного наблюдения, установлена тяжелая степень гестоза.

Обследование новорожденных от матерей с различными подходами к гомоцисте-

инкорректирующей терапии, проводилось по стандартной методике и включало оценку по шкале Апгар и антропометрические исследования. Высокая частота осложненного течения беременности на фоне фолатной терапии, проводимой со времени диспансерного наблюдения, возможно, была причиной рождения детей с более низкими оценками по шкале Апгар и весо-ростовыми показателями. У этих новорожденных статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в сравниваемых подгруппах, оценка по шкале Апгар на первой минуте была менее 7 баллов и отмечалась тенденция к большей доле встречаемости гипотрофии (табл. 2).

Наши результаты соответствовали данным Z. Yates (2005), который показал, что эмбриональный период, протекающий в условиях гипергомоцистеинемии, приводит к рождению детей с низкой массой тела [10]. У трети новорожденных (27,3%), рожденных от матерей, которые получали фолаты со времени диспансерного наблюдения в стандартной дозировке статистиче-

ски значимо чаще наблюдалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, в сравнении с детьми, матери которых получали комплексный витаминно-минеральный препарат с дозой

фолиевой кислоты 800 мкг (5%, $p = 0,02$) и препарат, содержащий 500 мкг фолиевой кислоты и витамины группы В (7,1%, $p = 0,04$) и детьми матерей из группы сравнения (9,1%, $p = 0,04$).

Таблица 2

Оценка по шкале Апгар на первой минуте и вес новорожденных в сравниваемых группах

Состояние новорожденных	Терапия с прегравидарного этапа				III группа (n = 33)		Группа сравнения (n = 66)		p
	I группа (n = 40)		II группа (n = 42)		абс.	%	абс.	%	
	абс.	%	абс.	%					
Оценка по шкале Апгар < 7 баллов	2	5,0	3	7,1	9	27,3	4	6,1	$p1-p3 = 0,02$ $p2-p3 = 0,03$ $p3-p4 = 0,01$
Масса тела менее 2500 г	0	0	1	2,4	4	12,1	3	4,5	$p1-p3 < 0,01$ $p2-p3 = 0,17$ $p3-p4 = 0,22$

Примечания:

- $p1-p3$ – достоверность различий между первой и третьей группой ($p < 0,05$);
- $p2-p3$ – достоверность различий между второй и третьей группой ($p < 0,05$);
- $p3-p4$ – достоверность различий между третьей группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

По данным нейросонографии, у новорожденных с клиническими проявлениями гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы были установлены расширения, деформации и кисты сосудистых сплетений, в 3% случаев в группе детей, матери которых получали препараты фолиевой кислоты со времени постановки на диспансерный учет, наблюдались признаки внутрижелудочкового кровоизлияния.

У женщин, которые получали фолаты в стандартной дозировке со времени диспансерного наблюдения, на второй этап выхаживания был переведен почти каждый третий новорожденный (33,3%), что в 4,4 раза чаще, по сравнению с детьми женщин, которые получали фолаты с прегравидарного этапа в дозировке 800 мкг в составе витаминно-минерального комплекса (7,5%, $p = 0,01$) и в 2,8 раза чаще в сравнении с женщинами, получавшими в качестве лечения гипергомоцистеинемии 500 мкг фолиевой кислоты в комплексе с витаминами группы В (11,9%; $p = 0,02$), и в 3,7 раза чаще в сравнении с детьми группы сравнения (9,1%; $p = 0,004$).

Изучение годового катамнеза детей показало аналогичные закономерности. У 45,5% детей, матери которых получали фолатную терапию со времени диспансерного учета, в течение первого года жизни выявлялась неврологическая патология. Частота выявленных отклонений имела статистическую значимость в сравнении с деть-

ми, рожденными от женщин, получавших витаминно-минеральный комплекс Элевит Пронаталь с этапа прегравидарной подготовки (15,0%, $p = 0,01$) и препарат Ангиовит (19,0%, $p = 0,02$). Также значимо чаще ($p < 0,05$) у детей, рожденных мамами, получавшими фолаты со времени постановки на диспансерный учет, диагностировали гипертензионно-гидроцефальный синдром, клиническими проявлениями которого были вялость, поверхностный сон, нарушение нервно-рефлекторной возбудимости (табл. 3).

Другими проявлениями функциональной недостаточности нервной системы, которые статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались у детей, рожденных матерями из данной подгруппы, стали церебрастенический синдром и снижение предречевого развития – дети плохо произносили звуки и слоги, не стремились к их повторению.

Кроме того, у детей, рожденных от матерей с повышенным уровнем гомоцистеина и получавших фолаты только с 9-й недели беременности, наблюдалась незрелость тазобедренного сустава. Доля таких детей в третьей подгруппе составила 21,2%, что оказалось статистически значимо чаще, чем у детей, матери которых получали с прегравидарного этапа комплексный витаминно-минеральный препарат с дозировкой фолиевой кислоты 800 мкг ($p < 0,001$) и у детей, рожденных от женщин, которым фолатная терапия проводилась препаратом, содержа-

щим 500 мкг фолиевой кислоты в комплексе с витаминами группы В ($p < 0,01$). Как показано в исследовании Z.A. Azizi (2010), образование такого дефекта возможно на фоне гипергомоцистеинемии, нарушающей

процесс дифференцировки хрящевой ткани [4]. Поэтому при позднем назначении корригирующей терапии гипергомоцистеинемии она оказывается неэффективной [7].

Таблица 3

Частота неврологической патологии у детей первого года жизни в сравниваемых группах

Заболевания	Терапия с прегравидарного этапа				III подгруппа ($n = 33$) (3)		Группа сравнения ($n = 66$) (4)		p
	I подгруппа ($n = 40$) (1)		II подгруппа ($n = 42$) (2)		абс.	%	абс.	%	
	абс.	%	абс.	%					
Неврологическая патология	6	15,0	8	19,0	15	45,5	18	27,3	$p1-p3 = 0,01$ $p2-p3 = 0,02$ $p3-p4 = 0,07$
Цереброастенический синдром	1	2,5	2	4,7	6	18,2	6	9,1	$p1-p1 = 0,41$ $p2-p3 = 0,15$ $p3-p4 = 0,33$
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	1	2,5	1	2,3	8	24,2	2	3,0	$p1-p3 = 0,01$ $p2-p3 = 0,01$ $p3-p4 = 0,002$
Нарушение речевого развития	2	5,0	4	9,5	11	33,0	8	12,1	$p1-p1 = 0,002$ $p2-p3 = 0,02$ $p3-p4 = 0,02$
Нервно-рефлекторная возбудимость	4	10,0	3	7,1	10	30,0	8	12,1	$p1-p3 = 0,04$ $p2-p3 = 0,01$ $p3-p4 = 0,05$

Примечание:

$p1-p3$ – достоверность различий между первой и третьей группой ($p < 0,05$);

$p2-p3$ – достоверность различий между второй и третьей группой ($p < 0,05$);

$p3-p4$ – достоверность различий между третьей группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, эффективность фолатной терапии определяется прежде всего временем её начала, так как сравнительная оценка особенностей течения беременности у пациенток с гипергомоцистеинемией с различными подходами к проведению корригирующей терапии установила, что у женщин, получавших фолиевую кислоту с прегравидарного этапа, как при использовании витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь с дозой фолиевой кислоты 800 мкг, так и при применении Ангиовита, содержащего 500 мкг фолатов в комплексе с витаминами группы В, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Лечение, проводимое с прегравидарного этапа, способствует снижению частоты осложненного течения беременности и перинатальной патологии, ассоциированной с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. Проведение фолатной терапии позже 9-ти недель беременности статистически значимо чаще сопровождается раз-

витием гипертензионно-гидроцефального синдрома, нарушением предречевого развития и нервно-рефлекторной возбудимости, а также формированием незрелого тазобедренного сустава.

Список литературы

1. Пальник А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: Медпрессинформ, 2009. – 253 с.
2. Синюкова В.Н., Котельникова Н.Ю., Бинатова Н.Ю. Клинико-лабораторная оценка влияния гипергомоцистеинемии на сосудистый эндотелий у больных с артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 3, Вып. 2. – С. 120–121.
3. Шабалов Н.П. Педиатрия. – М.: Медпрессинформ, 2004. – 640 с.
4. Azizi Z.A, Zamani A., Omrani L.R. et al. Effects of hyperhomocysteinemia during the gestational period on ossification in rat embryo // Bone. – 2010. – Vol.46. – P. 1344–1348.
5. Fernandez M, Fernandez G., Diez-Ewald M. et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Effects of prenatal administration of folic acid // Invest Clin. – 2005. – Vol. 46. – P. 187–195.
6. Kupferminc, M.J. Thrombophilia and pregnancy / M.J. Kupferminc // Reprod Biol Endocrinol. – 2003. – Vol. 14. – P. 111.

7. Roovers, E.A. Boere-Boonekamp M.M., Mostert A.K. The natural history of developmental dysplasia of the hip: sonographic findings in infants of 1-3 months of age / *Pediatr Orthop B.* – 2005. – Vol. 14. – P. 325–330.

8. Steegers-Theunissen R.P., Ван Iersel C.A., Peer P.G. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation // *Obstetrics and Gynecology.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 333–336.

9. Weiss, R.S. Prescription medication use in pregnancy [electronic resource] / S.R. Weiss. – 2000. – Mode of access : <http://www.medscape.com/viewarticle/408598>.

10. Yates Z., Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism // *Life. Sci.* 2005. – Vol 77. – P. 2735–2742.

References

1. Palchik A.B., Shabalov N.P. *Gipoksicheski-ishemicheskaja ehncefalopatija novorozhdennykh.* M.: Medpressinform, 2009. 253 p.

2. Sinjukova V.N., Kotelnikova N.Ju., Binatova N.Ju. Kliniko-laboratornaja ocenka vlijanija gipergomocisteinemii na sosudistyj ehndotelijj u bolnykh s arterialnoj gipertenziej // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk).* 2011. T. 26, no. 3, vyp. 2. pp. 120–121

3. Shabalov N.P. *Pediatrija.* M.: Medpressinform, 2004. 640 p.

4. Azizi Z.A., Zamani A., Omrani L.R. et al. Effects of hyperhomocysteinemia during the gestational period on ossification in rat embryo // *Bone.* 2010. Vol.46. pp. 1344–1348.

5. Fernandez M, Fernandez G., Diez-Ewald M. et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the de-

velopment of preeclampsia. Efects of prenatal administration of folic acid // *Invest Clin.* 2005. Vol. 46. pp. 187–195.

6. Kupfermanc, M.J. Thrombophilia and pregnancy / M.J. Kupfermanc // *Reprod Biol Endocrinol.* 2003. Vol.14. pp. 111.

7. Roovers, E.A. Boere-Boonekamp M.M., Mostert A.K. The natural history of developmental dysplasia of the hip: sonographic findings in infants of 1-3 months of age / *Pediatr Orthop B.* 2005. Vol. 14. pp. 325–330.

8. Steegers-Theunissen R.P., Ван Iersel C.A., Peer P.G. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation // *Obstetrics and Gynecology.* 2004. Vol. 1, no. 2. pp. 333–336.

9. Weiss, R.S. Prescription medication use in pregnancy [electronic resource] / S.R. Weiss. 2000. Mode of access : <http://www.medscape.com/viewarticle/408598>.

10. Yates Z., Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism // *Life. Sci.* 2005. Vol 77. pp. 2735–2742.

Рецензенты:

Фадеева Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

Игитова М.Б., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.