

реважною венотонізуючою дією, дієтотерапія з обов'язковим включенням мінеральних вод, ЛФК, масажу, ГРТ.

### Перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Визначені нами лікувальні комплекси можна застосовувати не тільки у декретованих осіб, але і в інших хворих з вегетативними дисфункціями і психосоматичною патологією в умовах лікувальних і лікувально-профілактичних установ. У одеських лікувально-профілактичних установах є все необхідне для реалізації подібних терапевтичних заходів, тому їх використання може значно підвищити рівень лікувальної роботи.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Здесенко И. В. Реабилитация неврологических нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2001. — № 3. — С. 56-58.
2. Маркелов Г. И. Заболевания вегетативной системы. — ГМИ УССР, 1948. — 685 с.
3. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика // Под ред. А. М. Вейна. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 752 с.
4. Сборник методик и тестов исследования вегетативного отдела нервной системы / Под общ. ред. Ю. Л. Курако. — Одесса, 1999. — 191 с.
5. Застосування природних і преформованих цілющих фізичних факторів у відновному лікуванні осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: Метод. рекомендації / К. Д. Бабов, А. Г. Літвинен-

ко, І. П. Шамова та ін. — Одеса, 1994. — 28 с.

6. Курако Ю. Л., Чемересюк І. Г. Вегетативний та психосоматичний статус жінок дітородного віку, які мешкають в зоні підвищеного радіаційного фону, та способи його корекції // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 5 (79). — С. 73-76.

7. Чемересюк І. Г. Значение бальнеотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении вегетативных дисфункций у детей и подростков, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях // Укр. вісн. психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 4 (33). — С. 46-48.

8. Чемересюк І. Г. Современные методы диагностики вегетативных дисфункций у детей и подростков, проживающих в зоне повышенного радиационного фона, и их коррекция в санаторно-курортных условиях // Укр. мед. альманах. — 2002. — Т. 5, № 6. — С. 155-156.

УДК 618.3-008.6-092:616.151.511/.5+616.294-008]-083

В. І. Лінніков

## ТРОМБОФІЛІЯ ПРИ МУТАЦІЇ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ

Одеський державний медичний університет

В іноземній медичній літературі за останні 20 років велика увага приділяється різним аспектам впливу гіпергомоцистеїнемії на організм. У нашій країні ця проблема тільки починає вивчатися.

З'явилися дані про велику роль гіпергомоцистеїнемії в патогенезі мікроциркуляції та тромботичних ускладнень при різних захворюваннях, у тому числі в акушерській практиці [1]. Гіпергомоцистеїнемія розглядається зараз як фактор підвищеного ризику багатьох акушерських ускладнень, таких як невиношування вагітності, гестоз, передчасне відшарування нормально розта-

шованої плаценти (ПВНRP), а також тромбози і тромбофілії [2]. Джерелом гомоцистеїну в організмі є метіонін, який надходить з їжею.

Наявність у денному раціоні необхідних мікроелементів визначає ефективність обміну гомоцистеїну. До них належать фолієва кислота, вітаміни групи В: В6, В12. Дефіцит цих вітамінів у їжі є причиною розвитку набутої гіпергомоцистеїнемії. Фолієва кислота не є кофактором, це субстрат для лабільних метильних груп метиленового циклу. Саме низька концентрація фолатів у плазмі крові здатна значно впливати на вміст гомоцистеї-

ну. Однак характер харчування не завжди є основною причиною розвитку гіпергомоцистеїнемії при нормальному вмісті кобальту та фолатів у крові.

Гіпергомоцистеїнемія сама по собі є мультифакторним процесом із залученням генетичних і негенетичних факторів, фізіологічних особливостей організму, способу життя, наявності супровідних захворювань і прийому лікарських препаратів. Понад 25 років тому було виявлено, що генетична мутація гена С677Т метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) є причиною розвитку гіпергомоцистеїнемії [3].



Концентрація гомоцистеїну в крові підвищується протягом життя як у чоловіків, так і у жінок. Відзначено вірогідне зниження концентрації гомоцистеїну під час вагітності між першим і другим триместрами, яка зберігається потім протягом усієї вагітності.

Рівень гомоцистеїну після пологів перебуває в оберненій залежності від маси плода і терміну гестації. Зниження рівня гомоцистеїну під час вагітності можна розглядати як фізіологічну адаптацію організму матері, спрямовану на підтримку адекватної циркуляції крові в плаценті [1].

У багатьох клінічних дослідженнях виявлено взаємозв'язок між гіпергомоцистеїнемією та тромбозами — як артеріальними, так і венозними. Тромбоз при гіпергомоцистеїнемії розвивається у зв'язку із впливом гомоцистеїну на коагуляційний каскад і судинно-тромбоцитарну ланку, а також внаслідок порушення нормального балансу окисно-відновних реакцій [4].

Гіпергомоцистеїнемія поділяється за ступенем тяжкості на легку, середню та тяжку залежно від концентрації амінокислоти: 15–25, 26–50 і понад 50 мкмоль/л відповідно.

Своєчасна діагностика гіпергомоцистеїнемії дозволяє проводити адекватну терапію та вторинну профілактику розвитку тромбофілічних ускладнень при обов'язковому призначенні фолієвої кислоти та вітамінів групи В.

Беручи до уваги те, що гіпергомоцистеїнемія, особливо в поєднанні з іншими дефектами в системі гемостазу, може сприяти таким тяжким ускладненням вагітності, як преєклампсія, еклампсія, ПВНRP, синдром втрати плода, вважаємо за доцільне проводити своєчасну діагностику та корекцію цього стану.

Необхідно відзначити, що рутинне обстеження поза вагітності та на ранніх її термінах

(загальноклінічні аналізи крові, сечі, скринінгові гормональні дослідження), як правило, не виявляє патології у таких пацієнток. У жінок з гіпергомоцистеїнемією стандартна терапія, яка застосовується в стаціонарах при гестозі, може виявитися не тільки неефективною, але якоюсь мірою навіть погіршує ситуацію. Це стосується таких препаратів, як метіонін та еуфілін, досить часто застосовуваних для лікування та профілактики фетоплацентарної недостатності, при гестозі. Прийом метіоніну та еуфіліну призводить до вірогідного підвищення рівня гомоцистеїну в крові, що доповнює каскад патологічних реакцій, які сприяють розвитку генералізованої мікроангіопатії та тромбофілічних станів [5].

**Метою** нашого дослідження було:

— вивчення впливу гіпергомоцистеїнемії при мутації MTHFR на тромбофілічний стан системи гемостазу при різних рівнях гомоцистеїну;

— розробка патогенетично обгрунтованої профілактики акушерських ускладнень і принципів безпечної, ефективної терапії при гіпергомоцистеїнемії з різним рівнем гомоцистеїну.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 170 пацієнток з акушерськими ускладненнями в анамнезі. 3-поміж них у 100 (58 %) жінок в анамнезі відзначено синдром втрати плода (один та більше мимовільних викиднів, антенатальна загибель плода, мертвонародження), у 70 (41 %) — гестоз тяжкого та середнього ступенів тяжкості; фетоплацентарна недостатність — у 56 (32 %); внутрішньоутробна затримка розвитку плода — у 10 (6 %), тромбози — у 20 (11 %).

Із 170 вагітних на етапі планування вагітності до нас звернулися 90 (52 %) жінок з об-

тяжливим акушерським анамнезом і 80 (48 %) вагітних у першому триместрі вагітності.

До контрольної групи ввійшли 22 вагітні з фізіологічним перебігом вагітності.

Клінічне обстеження включало дані анамнезу, лабораторних та інструментальних обстежень. Усім вагітним для оцінки розвитку плода проводилися в динаміці УЗД, КТГ, доплерометричні обстеження матково-плацентарного та плодового кровотоку. Обстеження на інші причини невиношування вагітності включали гормональні, генетичні дослідження, гістеросальпінгографію.

Рівень гомоцистеїну у плазмі венозної крові визначали з використанням наборів фірми "Abbott" (США).

Для вивчення мутації гена С677Т MTHFR використовували метод алель-специфічної аплікації та розділення у капілярному електрофорезі.

Дослідження системи гемостазу проводили на гемостазіологічному аналізаторі Херст Берінг (Німеччина) та тромбоеластографі цієї ж фірми. Агрегацію тромбоцитів визначали з допомогою агрегометра за методом R. Born.

Для стимуляції використовували аденозиндифосфат (АДФ) у концентрації  $1 \cdot 10^3$  М і суспензії колагену в концентрації 0,04 мг/мл.

Прояви тромбофілії визначали також за допомогою рівнів маркерів тромбофілії — ПДФ РКМФ і молекулярних комплексів: тромбін — антитромбін (ТАТ), протромбіну F1+2.

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

В результаті проведених досліджень у контрольній групі вагітних із фізіологічним перебігом вагітності концентрація гомоцистеїну дорівнювала  $(3,7 \pm 0,2)$  мкмоль/л, а на етапі планування вагітності —  $(8,3 \pm 1,6)$  мкмоль/л.

В основній групі тим же методом алель-специфічної ап-



лікації у 90 (52 %) пацієнок було виявлено дефект у гені фолатзалежного ферменту MTHFR C677T, із них у 38 (22 %) — гомозиготна форма мутації, у 52 (30 %) — гетерозиготна форма мутації MTHFR C677T.

Легкий ступінь гіпергомоцистеїнемії виявлено у 36 (21 %), середній — у 28 (16 %) і тяжкий — у 24 (15 %) пацієнок.

Під час гемостазіологічних досліджень виявлено, що вже на етапі планування та у першому триместрі вагітності при гіпергомоцистеїнемії відзначалася гіперактивність тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів при стимуляції АДФ і колагеном була вірогідно вище у пацієнок основної групи ( $P < 0,01$  і  $P < 0,05$  відповідно).

Показники маркерів тромбофілії ПДФ і РКМФ не були вірогідно підвищені у ці терміни вагітності при легкому ступені гіпергомоцистеїнемії. Проте при визначенні молекулярних маркерів прихованої тромбофілії — комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ) і комплексів протромбіну F1+2 — були вірогідно підвищені: ТАТ —  $(10,7 \pm 1,3) \cdot 10^{-3}$  г/л, F1+2 —  $(1,3 \pm 0,1)$  нмоль/л ( $P < 0,01$ ). При гіпергомоцистеїнемії середнього ступеня тяжкості тромбофілічні прояви в системі гемостазу ще більше зростали. Показники маркерів тромбофілії були вірогідно підвищені: ПДФ —  $(23,5 \pm 3,1)$  мг/мл ( $P < 0,05$ ); РКМФ —  $(8,9 \pm 0,9)$  мг/мл ( $P < 0,01$ ); ТАТ —  $(15,2 \pm 1,2) \cdot 10^{-3}$  г/л; F1+2 —  $(1,9 \pm 0,7)$  нмоль/л ( $P < 0,01$ ).

Дуже виразні тромбофілічні прояви було виявлено у пацієнок із тяжким ступенем гіпергомоцистеїнемії. Більша частка мутацій мала гомозиготну форму. У цих пацієнок рівні ПДФ і РКМФ вже у першому триместрі вагітності були досить високі:  $(34,8 \pm 3,2)$  і  $(27,2 \pm 1,9)$  мг/мл ( $P < 0,05$ ) відповідно. Прямі маркери були також надзвичайно високими: ТАТ —  $(28,4 \pm 2,3) \cdot 10^{-3}$  г/л; F1+2 —

$(3,8 \pm 0,4)$  нмоль/л. Клінічно це проявлялося симптоматикою мимовільного викидня.

Одержані при нашому дослідженні дані вказують на те, що високий рівень гомотеїну вже з I триместру вагітності поєднується з виразною гіперкоагуляцією, не характерною для цього терміну вагітності, активацією функції тромбоцитів, яка залишається протягом усієї вагітності.

Для коригування тромбофілічних проявів гіпергомоцистеїнемії в основній групі пацієнок нами застосовувалася фолієва кислота до 4 мг на добу, вітаміни B6, B12. Для поліпшення функції ендотелію судин і зниження агрегативної активності тромбоцитів, починаючи з фертильного циклу, пацієнтки одержували аспікард дозою 0,1 г на добу. Це потужний індуктор інтерлейкіну-3, який є активним фактором росту трофобласта. При виразних тромбофілічних проявах, високих рівнях маркерів тромбофілії базисною була терапія низькомолекулярним гепарином (НМГ) — фраксипарином (Sanofi, Франція).

Залежно від виразності тромбофілії (рівня маркерів тромбофілії ФДП, ТАТ, F1+2, агрегаційної активності тромбоцитів і рівня гомотеїну) дози застосовуваних препаратів коригувалися.

Аналіз завершення вагітності в основній групі пацієнок показав, що із 90 вагітних вагітність завершилася пологоми в термін у 80 (89 %) пацієнок живими здоровими новонародженими. Абдомінальне розродження (кесарів розтин) за сукупністю високого пренатального фактора ризику (вузький таз, тазове передлежання, макросомія, вік та ін.) було у 18 (20 %) вагітних. У 10 вагітних у зв'язку з допологовим вилиттям навколоплідних вод пологи були передчасними. Новонароджені потребували інтенсивної терапії у зв'язку з незрілістю. У

однієї вагітної трапився пізній викидень після перенесеного грипу.

Втім, слід відмітити, що в жодному разі не виявлено тяжкого гестозу, фетоплацентарної недостатності та ПВНРП. Крім того, не було ні тромботичних, ні геморагічних ускладнень.

У післяопераційному/післяпологовому періоді протитромботична терапія тривала не менше 7 діб, а у породілей з тромбозами в анамнезі — протягом 3–4 міс з переходом на прямий антикоагулянт варфарин.

Як приклад наводимо один клінічний випадок.

Вагітна Л., віком 28 років, надійшла для стаціонарного лікування до пологового будинку № 1 м. Одеси (клінічна база кафедри акушерства та гінекології № 1) з діагнозом: вагітність четверта, термін 11 тиж. Загроза мимовільного викидня, невиношування. Обтяжливий акушерський анамнез.

З анамнезу з'ясовано, що гінекологічних захворювань не було. Соматично здорова. У шлюбі 9 років. За цей період було три вагітності. Перші дві перервалися у I триместрі, третя — у терміні 18–19 тиж завмерла. При попередніх вагітностях амбулаторно та в стаціонарі одержувала гормональну, спазмолітичну, седативну терапію, але жаданої пролонгації не було. Після третьої завмерлої вагітності у пацієнтки з'явилися симптоми тромбозу глибоких вен правої гомили.

З початком нинішньої вагітності одержувала профілактичні дози гормональної терапії. За кілька днів до госпіталізації відчула ниючі болі внизу живота, попереку. При амбулаторній УЗД визначено вагітність 10–11 тиж і гіпертонус задньої стінки матки. У стаціонарі під час лабораторних досліджень методом ПЛР-діагностики виявлено гомозиготну мутацію MTHFR C677T. Рівні АТ III, протеїну С — у межах нормальних показників. Рівень молекулярних маркерів ТАТ, F1+2 значно підвищений:  $14,7 \cdot 10^{-3}$  г/л; 1,8 нмоль/л. Агрегаційна активність також була підвищена, кількість тромбоцитів по-



мірно знижена —  $166 \cdot 10^9$ /л. Звертав на себе увагу високий рівень гомоцистеїну — 49 мкмоль/л. Таким чином, у пацієнтки було виявлено генетичний генез тромбофілії.

Клінічний діагноз: вагітність четверта, 12 тиж, загроза мимовільного викидня, мутація метилентетрагідрофолат редуктази (MTHFR C677T), гомозиготна. Обтяжливий акушерський та тромбоемболічний анамнез.

Беручи до уваги високий ризик розвитку синдрому втрати плода та тромбофілічних ускладнень, вагітній був призначений НМГ фраксипарин дозою 0,6 мл (250 ІСУ/кг) один раз на добу, підшкірно. Крім цього, пацієнтка разом з вітамінами для вагітних і поліненасиченими жирними кислотами (Омега-3) одержувала вітаміни В6, В12, а також мегадоза фолієвої кислоти (4 мг/д) у зв'язку з мутацією MTHFR C 677T та гіпергомоцистеїнемією високого рівня.

Вже на 10-й день терапії відмічалися значне зниження рівнів молекулярних маркерів тромбофілії (ТАТ, F1+2) та нормалізація агрегативної активності тромбоцитів. Вагітність розвивалася згідно з терміном, однак на 38-му тижні з'явилися ознаки гіпоксії плода, у зв'язку з чим вагітну було розроджено шляхом операції кесаревого розтину. Вилучена доношена зріла дитина закричала зразу,

оцінка за шкалою Апгар — 7–8 балів, маса 4200 г, зріст 53 см, плацента при огляді — без патологічних змін. Загальна крововтрапа — 600 мл.

Через 6 год після операції було поновлено введення фраксипарину дозою 0,3 мл протягом 7 днів з подальшим тривалим прийомом аспікарду.

Цей клінічний приклад наочно демонструє, що гіпергомоцистеїнемія має великий вплив на генез акушерських і тромботичних ускладнень.

### Висновки

Таким чином, порівняно з фізіологічним перебігом вагітності при акушерських ускладненнях з великою частотою виявляються мутація C677T у гені MTHFR і найбільший рівень гомоцистеїну.

З великим ступенем імовірності можна стверджувати про значну роль генетичної тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень. При зростанні тяжкості ступеня гіпергомоцистеїнемії зростає і тяжкість акушерських ускладнень. Виходячи з «тромбофілічної» концепції акушерських ускладнень, вважаємо за необхідне поряд з терапією гіпергомоцистеїнемії мегадозами фолієвої кислоти та вітамінів В6, В12,

проведення протитромботичної (доцільно НМГ), антиоксидантної терапії.

На нашу думку, у пацієнток з обтяжливим акушерським і тромботичним анамнезом слід проводити скринінг на приховану тромбофілію (набуту або генетичну) для уникнення можливих акушерських і тромботичних ускладнень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Guha S. C., Fonseca V., Fink I. M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 1999. — Vol. 25, N 3. — P. 367-374.

2. *Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation in patients with stroke* / J. Selhub, T. Fidalgo, D. Margues, G. Tamagnini // 16-th Congress of thrombosis and haemostasis. — Porto, 2000.

3. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) // *Thrombosis and Hemostasis J.* — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 523-527.

4. Boers G. H. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease: a review of evidence and relevance // *Thrombosis and Hemostasis J.* — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 520-523.

5. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты). — М., 2001. — С. 247-256.

УДК 616.21:616-07:616.3

О. Б. Макаренко

## МІСЦЕВІ ТА РЕГІОНАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Останні дослідження дають підстави вважати піднебінні мигдалики центральним органом інфекційного імунітету людини [1–3]. У лакуни мигдаликів всмоктуються та знешкоджуються там усі мікроор-

ганізми, що потрапляють в організм з повітрям, водою та їжею. Мигдалики активно формують мікробіоценоз ротової порожнини та травної системи, імунну відповідь усього організму на інфекції (медіаторна

функція мигдаликів). Тому не дивно, що практично в кожній людині виявляється хронічний тонзиліт (ХТ) та його ускладнення [4–9]. Втім, не можна ігнорувати й саногенетичне значення мигдаликів, які на-

