

тидний поліморфізм у промоторному регіоні *ERαA*, що має певний зв'язок із розвитком РМЗ, але лише у поєднанні з кількома SNP у цьому ж регіоні. Необхідно провести подальші дослідження цієї закономірності щодо захворювання на РМЗ у жінок Півдня України.

Виявлена нами інсерція у промоторному регіоні *ERβ* (не була раніше описана в літературі) має бути досліджена детальніше на мікродисектованих зразках, оскільки можлива її асоціація з наявністю РМЗ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Факторы прогноза при раке молочной железы* / А. А. Божок, В. Ф.

Семиглазов, В. В. Семиглазов и др. // *Клин. онкология*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 1-10.

2. *Jensen E. V., Jordan V. C. The estrogen receptor: a model for molecular medicine* // *Clinical Cancer Research*. — 2003. — Vol. 9. — P. 1980-1989.

3. *Association of breast cancer risk with a GT dinucleotide repeat polymorphism upstream of the estrogen receptor-α gene* / Q. Cai, Y. T. Gao, W. Wen et al. // *Cancer Research*. — 2003. — Vol. 63. — P. 5727-5730.

4. *Human progesterone receptor gene polymorphism PROGINS and risk for breast cancer in Austrian women* / G. Fabjani, D. Tong, K. Czerwenka et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. — 2002. — Vol. 72, N 2. — P. 131-137.

5. *Li Z. Investigate the relationship among the expression of Cx43, Cx26, VEGF-C, ER, PR and the clinicopathological characteristics in breast*

*carcinoma* // *Chinese Electronic Periodical Services*. — 2005. — Vol. 17, N 5. — P. 291-294.

6. *Tan L., Bianco T., Dobrovic A. Variable promoter region CpG island methylation of the putative tumor suppressor gene Connexin 26 in breast cancer* // *Carcinogenesis*. — 2002. — Vol. 23, N 2. — P. 231-236.

7. *Oestrogen receptor α gene haplotype and postmenopausal breast cancer risk: a case control study* / S. Wedren, L. Lovmar, K. Humphreys et al. // *Breast Cancer Res*. — 2004. — Vol. 6, N 4. — P. 437-449.

8. *A novel isoform of rat estrogen receptor beta with 18 amino acid insertion in the ligand binding domain as a putative dominant negative regulator of estrogen action* / K. Maruyama, H. Endoh, H. Sasaki-Iwaoka et al. // *Biochemical and Biophysical Communications*. — 1998. — Vol. 246, N 1. — P. 142-147.

УДК 618.3-06:616.15

В. М. Запорожан, В. І. Лінніков

## ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ І УСКЛАДНЕНИЙ ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

Найважливішу роль у виникненні артеріальних і венозних тромбозів, а також тромбоемболії відіграють набуті та генетично зумовлені причини тромбофілії, до яких належать набута й генетично детермінована гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), антифосфоліпідний синдром і генетичні мутації факторів згортання або генетично зумовлені дефіцити інгібіторів згортання: мутація фактора V Leiden, мутація протромбіну, дефіцити АТ III, протеїнів С, S та ін. Ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності за наявності в анамнезі тромбофілії, підвищується в десятки разів.

Гіпергомоцистеїнемія стоїть осторонь у цьому переліку. На відміну від інших форм генетичної тромбофілії, при ГГЦ немає початкових порушень у системі

гемостазу, вони розвиваються опосередковано, при розладі ферментних систем, нагромадженні гомоцистеїну в плазмі крові, розвитку окиснювального стресу тощо. При цьому ГГЦ є незалежним фактором ризику розвитку рецидивного венозного тромбоемболізму (незалежно від віку, статі, наявності мутації фактора V Leiden, протромбіну G20210A та ін.) [1; 5].

То що ж таке ГГЦ і яка її роль у розвитку основних форм акушерської патології?

Гомоцистеїн є сірковмісною амінокислотою, обмін якої нерозривно пов'язаний з обміном незамінної кислоти метіоніну та цистеїну в організмі. Гомоцистеїн бере активну участь в окисно-відновних реакціях і здатний до автоокиснення. Поза клітиною гомоцистеїн знаходиться

переважно в окисненій формі (1 %) або у зв'язаному з білками стані (70 %).

У нормі концентрація гомоцистеїну в крові становить 12–14 мкмоль/л. При підвищенні концентрації гомоцистеїну слід виділяти помірну (15–30 мкмоль/л), середньої тяжкості (30–100 мкмоль/л) та тяжку (більше 100 мкмоль/л) ГГЦ [4].

В ендотеліальних клітинах ГГЦ стимулює утворення вільних радикалів у ендотеліоцитах, що призводить до зниження синтезу простагліцину. Таким чином, формується судинний компонент тромбофілії. Гомоцистеїн у підвищених концентраціях здатний спричинити склерозуючий, тромбоутворювальний і атерогенний вплив на кровоносні судини [2].

Обмін гомоцистеїну нерозривно пов'язаний з метіоніновим



циклом. Механізм виникнення ГГЦ полягає в зниженні реакції реметилування, що відновлює гомоцистеїн до амінокислоти метіоніну і таким чином зберігає його природні концентрації.

Як ранній маркер клітинного функціонального дефіциту вітамінів групи В і фолатів ГГЦ може виникнути внаслідок загального зниження інтенсивності обмінних процесів і мальабсорбції. Генетичні дефекти ферментів — учасників обміну гомоцистеїну (особливо у поєднанні з дефіцитом кофакторів) — призводять до нагромадження гомоцистеїну всередині клітини. Одним із найменш тяжких генетичних дефектів обміну гомоцистеїну, але найбільш поширених є термолабільний варіант ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Термолабільності цей фермент набув унаслідок заміни аланіну на валін і мутації MTHFR C677T.

В основі розвитку багатьох патологічних станів у акушерстві, таких як синдром втрати плода, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) і гострі судинні ускладнення, лежить ГГЦ [3].

**Мета** дослідження — вивчити взаємозв'язок між ГГЦ і прееклампсією у вагітних; визначити прогностичне значення ГГЦ у розвитку прееклампсії; патогенетично обґрунтувати профілактику та лікування тромбофілічних ускладнень, які виникають при ГГЦ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 167 жінок із прееклампсією в анамнезі віком від 18 до 45 років. Із них I група (ретроспективна) складалась із 98 жінок із прееклампсією в анамнезі. До цієї групи жінок вибирали за даними катамнезу за останні п'ять років. До II групи (проспективної) увійшли 69 вагітних. Ос-

новним клінічним критерієм відбору в обидві групи стала наявність прееклампсії в анамнезі, додатковими — обтяжена спадковість (ранні інсульти, інфаркти, тромбози і прееклампсії за материнською лінією), епізоди тромбозів в анамнезі. До контрольної групи увійшло 30 вагітних із необтяженим перебігом гестаційного процесу і легким ступенем тяжкості прееклампсії.

Клінічне дослідження всіх вагітних проводилося за такою схемою: з'ясування анамнезу (обтяженої спадковості), стан менструально-репродуктивної функції, особливості перебігу прееклампсії.

Клініко-лабораторне обстеження включало інструментальні методи: УЗД, кольорову доплерометрію, кардіотокографію в динаміці, вивчення системи гемостазу, за якого визначався рівень молекулярних маркерів тромбофілії — ТАТ, F1+2, D-димер. Обчислювали кількість тромбоцитів у периферичній крові та визначали агрегаційну активність їх на агрегометрі Payton (США) за методом Born.

Молекулярний аналіз генетичного дефекту мутації гена MTHFR C677T виконували за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і наборів "TromboType" (Hain Diagnostica, Німеччина). У всіх вагітних із виявленою мутацією ферменту визначали концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові імуноферментним методом.

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

Ретроспективне обстеження здійснено у 98 жінок із прееклампсією в анамнезі. Методом ПЛР-діагностики у цій групі виявлена мутація MTHFR C677T у 44 (44,8 %) осіб, із них гомозиготна форма — у 20 (20,4 %), гетерозиготна — у 24 (24,4 %). При виявленні в гені дефекту ферменту MTHFR усім жінкам проводили дослідження плаз-

ми крові на наявність гіпергомоцистеїнемії. З-поміж 20 жінок із гомозиготною формою мутації MTHFR C677T у 100 % була виявлена ГГЦ, а також у 24 (60 %) пацієнток із гетерозиготною формою. Проте якщо при гомозиготній формі мутації ГГЦ була середнього та тяжкого ступенів тяжкості, то при гетерозиготній — легкого та середнього.

У цій групі у 44 (44,8 %) вагітних переривання вагітності внаслідок тяжкої прееклампсії відбулося з 22-го по 35-й тиждень; у 14 (14,2 %) — ПВНРП при доношеній вагітності; у 6 (6,1 %) — пологи ускладнилися еклампсією; у 28 (28,5 %) — мертвонародженням; тромбоз у післяпологовому періоді виник у 7 (7,1 %), а кровотеча в післяпологовому періоді трапилася у 4 (4 %). Із 69 вагітних, обстежених проспективно, до I групи увійшли 24 (34,7 %) жінки, що звернулися при плануванні вагітності; до II групи — 25 (36,2 %) вагітних, яким почали дослідження у першому триместрі вагітності. До III групи увійшли 20 (28,9 %) вагітних із клінічними проявами прееклампсії.

Антикоагулянтна терапія проводилася низькомолекулярним гепарином (НМГ) клексаном, який не потребує постійного лабораторного контролю. Проте застосування НМГ передбачає, як і будь-яка антикоагулянтна терапія, оцінку її ефективності. Крім клінічної картини, нами досліджувалися маркери тромбофілії. Відсутність їх підвищеного вмісту свідчила про позитивний вплив НМГ. Кількісний контроль тромбоцитів проводився до і після терапії з метою діагностики гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ 2). У кількох випадках, як правило, при поєднаних формах тромбофілії, коли тромбогенний потенціал початково був високим, доза НМГ клексану підвищувалася. У наших дослідженнях вона коливалася в межах 20–40 мг/д.

У 28 вагітних із мутацією MTHFR C677T відзначалася



збільшена концентрація гомоцистеїну: при гомозиготній формі мутації рівень гомоцистеїну був підвищений у 98 % жінок — з 35 до 45 мкмоль/л, при гетерозиготній — у 65 % у межах 15–34 мкмоль/л і у 10 % — 34–46 мкмоль/л.

Зауважмо, що в I групі з 24 (34,7 %) жінок, обстежених при плануванні вагітності, тромбофілія виявлена у 12 (17,4 %). На фоні одержуваної, починаючи з фертильного циклу, патогенетично обґрунтованої (на наш погляд) терапії аспірином у низьких дозах (50–100 мг/д), застосування поліненасиченої жирної кислоти омега-3 або епадолу по 1 капсулі тричі на добу, вітаміну Е по 200 мг двічі на добу та додатково 9 пацієнткам із ГГЦ вітамінів В6, В12, фолієвої кислоти 1–2 мг/д, а при встановленні факту маткової вагітності — НМГ клексану профілактичною дозою 20 мг один раз на добу вагітність перебігала без преєклампсії у 9 (12,6 %) жінок, а у 3 (4,8 %) — із преєклампсією легкої форми.

У II групі серед 25 (36,2 %) жінок, обстежених у першому триместрі вагітності, у 14 (20,3 %) виявлена тромбофілія, із них на фоні призначеної терапії у 11 (15,9 %) пацієнток вагітність розвивалася без ускладнень, а у 3 (4,3 %) — із легкими формами преєклампсії.

У III групі з 20 (29,1 %) вагітних у 18 (23,3 %) виявлена тромбофілія з симптомами, що характеризують середній і тяжкий ступені преєклампсії. З них на фоні проведеної терапії у 4 (5,8 %) жінок вдалося нівелювати ознаки фетоплацентарної недостатності через 2 тиж від початку лікування; у 8 (11,6 %) вагітних преєклампсія перебігала з легким і середнім ступенями тяжкості, а у 2 (2,8 %) вагітних, у яких у III триместрі вагітності спостерігалися виражені симп-

томи преєклампсії, було проведено оперативне розродження шляхом операції кесаревого розтину в термінах 33–35 тиж за життєвими показаннями з боку матері та плода: 1 дитина жива й 1 загинула (антенатальна загибель плода). Це підтверджує, що при тяжких формах преєклампсії єдиним ефективним методом лікування залишається переривання вагітності оперативним шляхом.

У контрольній групі (з необхідним перебігом гестаційного процесу) гетерозиготна форма мутації MTHFR виявлена у 3 (7 %) вагітних.

### Висновки

Проведене дослідження свідчить, що в абсолютної більшості пацієнток із ГГЦ і преєклампсією наявна генетична тромбофілія. Рання (з фертильного циклу та раннього терміну вагітності) терапія з використанням НМГ, вітамінів групи В, фолієвої кислоти й антиоксидантів у пацієнток із ГГЦ і генетичною тромбофілією допомагає запобігати не тільки розвитку тромбоемболічних ускладнень, але і повторним випадкам преєклампсії. Цей ефект ми пов'язуємо із впливом на ранні етапи імплантації плідного яйця, процеси інвазії трофобласта та плаценталізації: повноцінність цих процесів значною мірою дозволяє уникнути розвитку ендотеліозу, зниження плацентарної перфузії та виникнення хибного кола патологічних процесів, притаманних преєклампсії. Проте пізно розпочата терапія з використанням антикоагулянтів в умовах тяжкої преєклампсії, що вже розвинулася, малоефективна. Здебільшого це пов'язано, мабуть, із тим, що хибне коло вже замкнуте і єдиним способом «розірвати» його залишається переривання вагітності, а саме видалення першоджерела пато-

логічних процесів — плацентарного та плодового кровотоку, недостатність яких, з одного боку, компенсується системним підвищенням артеріального тиску, а з другого — супроводжується ендотеліозом і прогресуванням тромбофілії, аж до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання, а у тяжких випадках — поліорганною недостатністю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — С. 499-544.
2. Ефимов В. С., Цакалов А. К. Атеротромбоз — проблема современности // Материалы юбилейной научной конференции. — М., 1999. — С. 34-35.
3. Dekker G. A., van Geijn H. P. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives // J. Perinat. Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 99-117.
4. Kang S., Wong P. W. K., Susmano A. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary disease // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 48. — P. 536-545.
5. Rajkovic A., Cattano P. M., Malinow M. R. Elevated homocysteine levels with preeclampsia // Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 90. — P. 168-171.

