

микросклеротерапії) / В. Ю. Богачев, А. И. Кириенко, И. А. Золотухин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1997. – Т. 4. – С. 27–32.

3. *Хирургические технологии в лечении варикозной болезни нижних конечностей* / С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов, М. Ю. Аверьянов, П. Я. Оренбуров // *Хирургия*. – 2002. – № 1. – С. 10–15.

4. *Кириенко А. И.* Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности / А. И. Кириенко, Р. А. Григорян, И. А. Золотухин // *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 361–366.

5. *Опыт применения эндовазальной лазерной коагуляции подкожных вен при варикозной болезни нижних*

конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях / Н. Н. Лебедев, В. Т. Карташов, И. А. Бородин [и др.] // *Амбулаторная хирургия*. – 2007. – № 2. – С. 36–39.

6. *Савельев В. С.* Варикозная болезнь — современное состояние старой хирургической проблемы / В. С. Савельев // *Анналы хирургии*. – 1999. – № 2. – С. 45–55.

7. *Серажетдинов А. Ш.* Оптимизация техники интраоперационной склеротерапии варикозно расширенных вен нижних конечностей / А. Ш. Серажетдинов, А. А. Фокин, Л. А. Орехова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2002. – № 1. – С. 28–33.

8. *Пат.* 38281 Україна, МПК (2006): А61В17/00 Спосіб малоінвазивного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок / Кадочніков С. В. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – опубл. 25.12.08, Бюл. № 24. – С. 18.

9. *The epidemiology of varicose veins: the Framingham study* / F. N. Brand, A. L. Dannenberg, R. D. Abbott [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 1988. – Vol. 4. – P. 99–101.

10. *Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population* / C. J. Evans, F. G. R. Fowkes, C. V. Ruckley, A. J. Lee // *J. Epidemiol. Comm. Health.* – 1999. – Vol. 53. – P. 149–153.

УДК 618.3-06:616.8-009.24]:616-036

В. Г. Марічереда

ЗНАЧУЩІСТЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК МАРКЕРА ПРОГНОЗУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Преєклампися (ПЕ) є одним з найбільш поширених ускладнень вагітності, що сягає 15–17 % акушерської патології [1; 2]. Незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, єдиної думки про патогенез ПЕ немає, у зв'язку з чим доклінічна діагностика цього стану ускладнена. Натомість, особливого значення набуває пошук маркерів діагностики ранніх стадій і прогнозу клінічного перебігу ПЕ. Вважається, що одне з провідних місць в етіології ПЕ посідає ендотеліальна дис-

функція (ЕД) [3]. До потенційних факторів ризику ЕД зараховують підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ), який має цитотоксичні властивості [3; 4]. Механізми клітинного захисту сприяють виведенню надлишку ГЦ з клітин у циркуляторне русло, де основною мішенню цієї речовини стає ендотелій [4]. Підвищення загального рівня ГЦ — гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) — призводить до інгібування ефектів оксиду азоту, знижує його біодоступність, впливає на тромбогенез [4–7].

Таким чином, ГГЦ має несприятливий вплив як на механізми регуляції судинного тону-су, так і коагуляційного каскаду й антикоагуляційного захисту (рис. 1), що клінічно проявляється під час вагітності як ПЕ [8; 9]. Рівень ГЦ залежить від вмісту ферментів, що беруть участь у метаболізмі його попередника — метіоніну (метилентетрагідрофолатредуктаза — МТФР), і коферментів — фолієвої кислоти (ФК), вітамінів В6, В12 [10; 11]. Причиною ГГЦ можуть бути харчовий де-

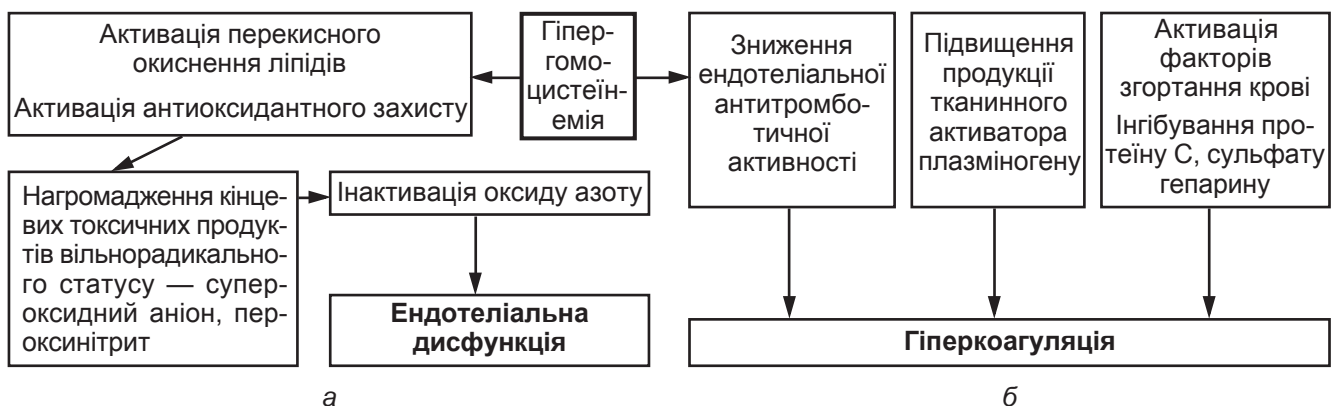


Рис. 1. Схема дії гіпергомоцистеїнемії на системному (а) та судинному (б) рівнях



фіцит фолатів і вітамінів групи В, системні захворювання, а також генетичні аномалії — мутації в генах ферменту *MTHFR*, що клінічно проявляється втраченою активністю МТФР до 50 % [10]. Згідно з дослідженнями, ГГЦ визначається у 22 % випадків у пацієнок з вагітністю, ускладненою плацентарною недостатністю, синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), антенатальною загибеллю плода [5; 6]. Існують дані, що ГГЦ також корелює з несприятливим прогнозом клінічного перебігу ПЕ [3], проте єдиної думки про роль ГЦ як маркера перинатальної патології в літературі немає.

Метою цієї роботи було комплексне дослідження рівнів ГЦ, ФК, вітамінів В12 і В6 у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості, а також, на підставі отриманих даних, визначення

значущості цих показників для прогнозування клінічного перебігу ПЕ.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебували вагітні жінки зі встановленою ПЕ (основна група, $n=172$) і вагітні жінки без патології (контрольна група, $n=95$) у терміні гестації 20–39 тиж. (табл. 1). У всіх жінок ретельно вивчали анамнез, проводили загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження, інструментальні обстеження. Діагноз ПЕ визначали згідно з клінічним протоколом (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.) на підставі діагностичних критеріїв, клінічних і лабораторних даних. В основній групі легкий ступінь ПЕ було встановлено у 45 % жінок, середній ступінь — у 41 % і тяжку ПЕ — у 14 %. Для оцінки

стану плода проводили УЗД, доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК), кардіотокографію. Рівні ГЦ і вітаміну В6 у плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії; вміст фолату і вітаміну В12 у сироватці та фолату еритроцитів — методом імунохемилюмінесценції [11]. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакетів Statistica 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі клінічних й анамнестичних даних вагітних із ПЕ статистично вірогідні відмінності ($p<0,001$) зареєстровані для таких показників: діастолічний артеріальний тиск, протеїнурія, вміст тромбоцитів (рис. 2). В основній групі було виявлено екстрагенітальну патологію у 69 % вагітних ($n=54$), що становило 1,27 захворювань на 1 жінку та перевищувало цей показник у контрольній групі — 51 % ($n=40$); 1,1 захворювань на 1 жінку. При аналізі результатів вагітності та пологів у основній групі виявлено ЗВУР ($n=9$; 5,23 %) і плацентарну дисфункцію ($n=17$; 9,9 %).

Рівень ГЦ в основній групі був значно вищий, ніж у контрольній (рис. 3). Статистичну

Клініко-анамнестичні показники, $M \pm m$

Таблиця 1

Показники	Преєклампсія, $n=172$	Контрольна група, $n=95$
Вік матері, роки	$30,0 \pm 3,3$	$28,0 \pm 3,3$
Індекс маси тіла матері	$24,00 \pm 2,12$	$24,0 \pm 2,7$
Термін пологів, тижні гестації	$33,0 \pm 0,6^*$	$37,0 \pm 0,5$
Маса дитини при народженні, г	$2330,0 \pm 8,7^*$	$3275,0 \pm 11,6$
Оцінка за шкалою Апгар, бали	$6,42 \pm 0,30^*$	$8,13 \pm 0,15$

Примітка. * — $p<0,05$.

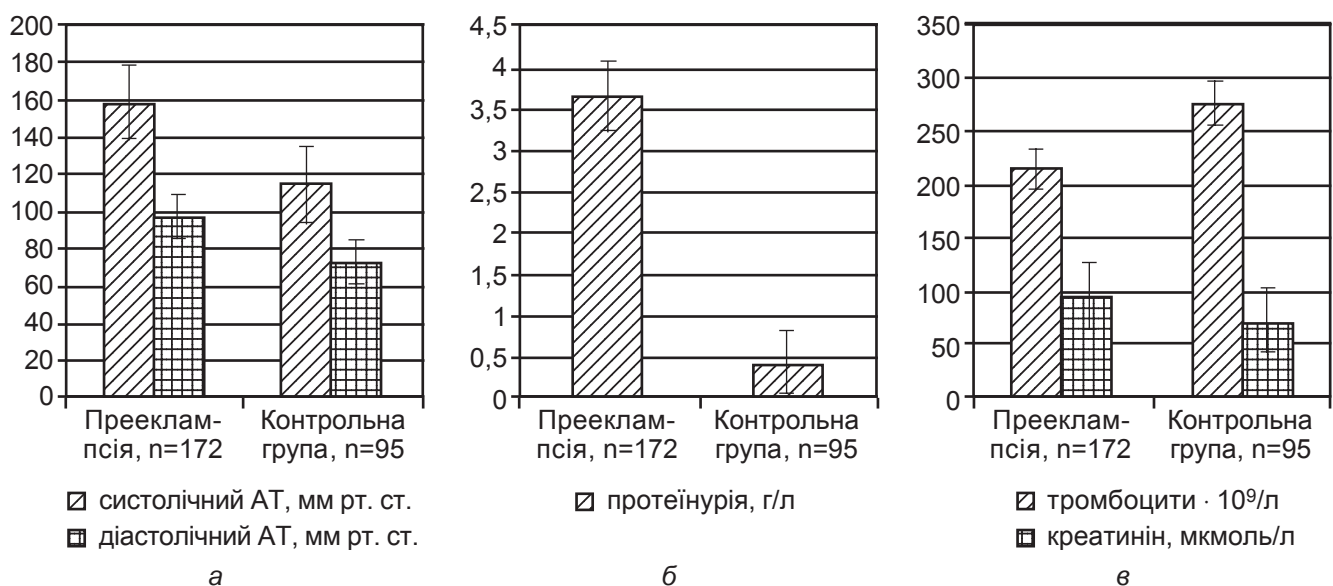
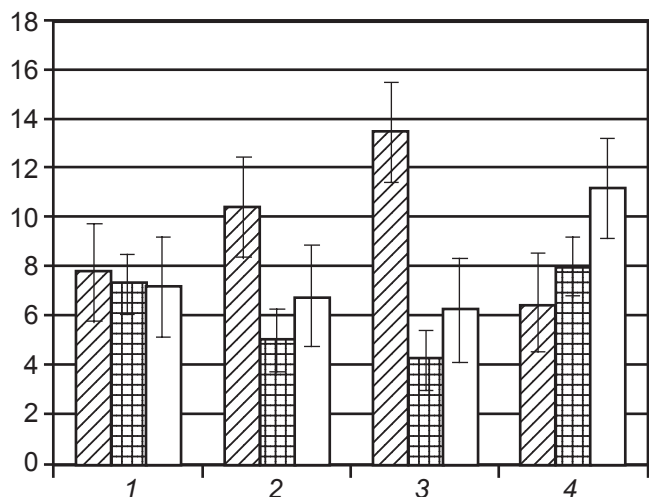


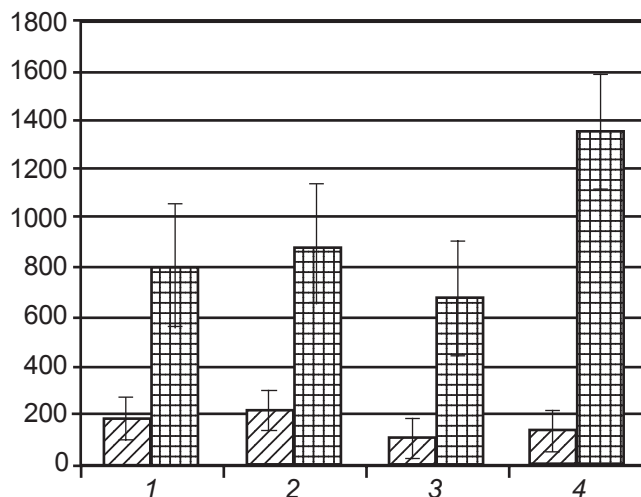
Рис. 2. Порівняння середніх значень діагностичних критеріїв преєклампсії у межах $\pm 2\sigma$:

а — $p<0,05$; б — $p<0,001$; в — $p_{\text{тромбоцити}}<0,05$



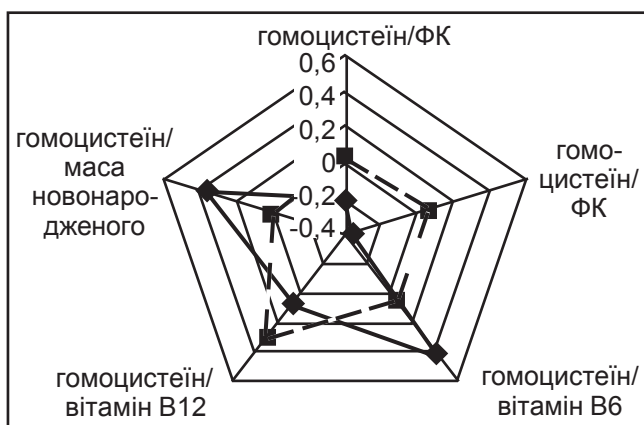
▨ гомоцистеїн, мкмоль/л ▩ фолієва кислота, нг/мл
 □ вітамін В6, нмоль/л

а



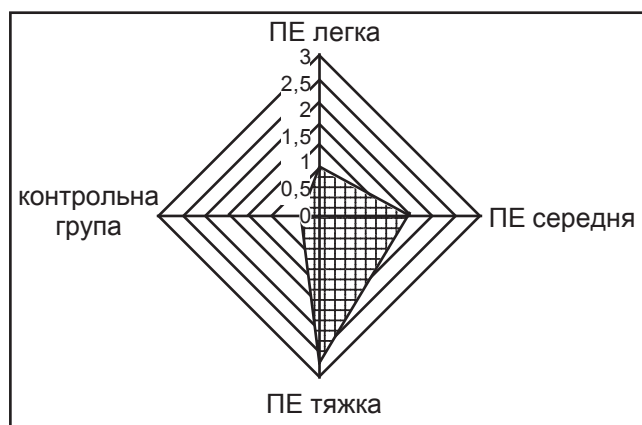
▨ вітамін В12, пмоль/л
 ▩ фолат еритроцитів, нмоль/л

б



◆ ПЕ ■ контроль

в



г

Рис. 3. Порівняння рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну В6 у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості у межах 2γ (а); вітаміну В12 і фолату еритроцитів у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості у межах 2γ (б); кореляція рівня гомоцистеїну, коферментів МТФР у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості (в); індекс ГЦ/ФК у хворих із ПЕ різного ступеня тяжкості (г); 1 — ПЕ легкого ступеня, n=86; 2 — ПЕ середнього ступеня, n=62; 3 — ПЕ тяжкого ступеня, n=24; 4 — контрольна група, n=95

відмінність значення ГЦ встановлено у підгрупі з тяжкою ПЕ порівняно з підгрупою ПЕ легкого ступеня (див. рис. 2). Концентрація ГЦ у плазмі крові в групі ПЕ була підвищеною у 88,4 % вагітних — $(10,56 \pm 1,40)$ мкмоль/л, у контрольній групі — $(6,54 \pm 1,31)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У пацієток зі ЗВУР на фоні ПЕ концентрація ГЦ становила $(12,5 \pm 2,0)$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від загального показника групи ПЕ. Чутливість ГЦ для ПЕ, згідно з ROC-аналізом, сягала 95,65 %, специфічність — 93,33 %.

Плазмовий рівень ФК і вітаміну В6 був вірогідно нижчим у загальній групі ПЕ порівняно з контрольною групою (див. рис. 3). Статистично вірогідне підвищення рівня ГЦ, зниження ФК і вітаміну В6 було виявлене в підгрупах із ПЕ середнього і тяжкого ступеня (див. рис. 3). Зміна концентрації вітаміну В12 у сироватці крові вагітних із ПЕ не мала статистичної значущості порівняно з контрольною групою (див. рис. 3). Виявлено кореляцію між рівнями ГЦ і вітаміну В6 ($r=0,41$), ГЦ і ФК ($r=0,36$) у основній під-

групі. У вагітних жінок без патології зареєстрована кореляція між рівнем ГЦ і вітаміну В12 (див. рис. 3). Встановлена також залежність між рівнем ГЦ і масою тіла дитини при народженні ($r=0,35$).

У результаті аналізу показників доплерометрії МППК були встановлені порушення у 68 (39,5 %) вагітних у групі ПЕ. Із них порушення МППК збігалися з випадками ГЦ у 60 (34,9 %) вагітних. Порушення МППК II б ступеня встановлено в групі ПЕ у 27 (15,7 %). Порушення кровообігу II а ступеня



пеня у підгрупі тяжкої ПЕ відзначалося частіше, ніж у підгрупах середнього та легкого ступенів ПЕ. У вагітних із ГГЦ на тлі ПЕ синдром ЗВУР плода виявлено у 7,35 % випадків.

Таким чином, у проведеному нами дослідженні встановлено, що у вагітних жінок з ПЕ концентрація ГЦ у крові вірогідно підвищена. За даними літератури, у першому триместрі при неускладненій вагітності концентрація ГЦ у крові знижується порівняно з невагітними жінками і становить 3–4 мкмоль/л [9; 10]. Середнє значення концентрації кофакторів метаболізму метіоніну — ФК — знижене в плазмі так само, як і в еритроцитах. Враховуючи те, що в еритроцитах концентрація ФК може бути зменшеною також внаслідок дефіциту вітаміну В12, проведено дослідження і цього показника, яке не виявило вірогідної зміни порівняно з контрольною групою, на що вказують і інші джерела літератури [9]. Натомість, згідно з отриманими даними, зниження концентрації вітаміну В6 у вагітних жінок із ПЕ є вірогідним, що відповідає даним інших досліджень [11]. Виявлена вірогідна відмінність ступеня ГГЦ, дефіциту ФК і вітаміну В6 між підгрупами ПЕ легкого/тяжкого ступеня, середнього/тяжкого, а також встановлена тенденція до більш значної залежності рівня ГЦ від концентрації вітаміну В6, ніж ФК. Відомо, що дефіцит вітаміну В6 тісно пов'язаний з рівнем магнію, споживання якого значно підвищується наприкінці вагітності і досягає критично низьких значень в умовах розвитку ПЕ [2], що підтверджується отриманими нами результатами. Виявлена кореляція між рівнями ГЦ і вітаміну В12 у здорових вагітних може пояснюватися особливостями реакції перетворення ГЦ у метіонін [7]. У цій реакції метильна група 5-метилтетрагідрофолату — основної форми фолату в плазмі — спочатку переноситься на

кобаламін (форма вітаміну В12), перетворюючи його на метилкобаламін, який потім віддає метильну групу ГЦ, утворюючи метіонін за допомогою ферменту метіонінсинтази.

Встановлена переважна залежність рівня ГЦ від концентрації вітаміну В6 потребує патогенетично обґрунтованого лікування та профілактики ГГЦ з урахуванням індивідуальних коливань кофакторів МТФР — ФК і вітаміну В6. Виявлено також, що співвідношення гомоцистеїну/фолат має діагностичне значення (див. рис. 3). Такі статистичні показники, як відношення шансів (ВШ) щодо розвитку ПЕ при 95 % довірчому інтервалі (ДІ), були обчислені для оцінки атрибутивного ризику (АР) при різних рівнях гомоцистеїну і коферментів метаболізму метіоніну. Підвищення вмісту гомоцистеїну більше ніж 10 мкмоль/л є фактором ризику розвитку ПЕ з ВШ 8,4 (3,3; 21,43; 95 % ДІ) в групі ПЕ; 4,3 (1,2; 17,3; 95 % ДІ) — у підгрупі вдруге народжуючих; 3,6 (1,2; 12,7; 95 % ДІ) — у підгрупі першороділей. Для концентрацій фолату сироватки крові менше ніж 7,3 нмоль/л ВШ становило 3,2 (1,3; 8,1; 95 % ДІ) для підгрупи ПЕ тяжкого ступеня; 2,7 (1,0; 7,8; 95 % ДІ) — для підгрупи ПЕ середньої тяжкості; 2,1 (0,9; 4,8; 95 % ДІ) — для підгрупи ПЕ легкого ступеня. Отримані дані свідчать про те, що підвищення вмісту ГЦ і зменшення рівня ФК були асоційовані зі збільшенням АР розвитку ПЕ у вдруге народжуючих жінок. Наявність вагітності та пологів у анамнезі жінок цієї групи підтверджує існування у них метаболічних порушень, можливо, генетично детермінованих, і дозволяє виключити вплив чинників довкілля.

Отже, проведене комплексне дослідження факторів ризику розвитку ЕД у вагітних із ПЕ — гомоцистеїну і коферментів метаболізму метіоніну — підтверджує роль ГЦ у патогенезі

ПЕ і дозволяє розглядати його як фактор ризику та патофізіологічний маркер прогнозування її клінічного перебігу. Застосування цього біомаркера у клінічній практиці надасть можливість удосконалити діагностику й індивідуальну профілактику, дозволить вчасно призначити патогенетично обґрунтоване лікування, а також знизити материнську і перинатальну захворюваність і смертність у результаті ПЕ. Отримані дані дозволяють зробити такі **ВИСНОВКИ**:

1. У вагітних із ПЕ вірогідно підвищений рівень ГЦ у плазмі крові, що дозволяє розглядати ГЦ як вірогідний фактор ризику ПЕ : ВШ — 8,4 (3,3; 21,43) і 4,3 (1,2; 17,3) у вдруге народжуючих; 3,6 (1,2; 12,7) — у першороділей; чутливість ГЦ становить 95,65 %, специфічність — 93,33 %.

2. Плазмовий рівень ГЦ корелює з дефіцитом вітаміну В6 і ФК у вагітних з ПЕ; концентрація вітаміну В12 у сироватці не має тісного зв'язку з ГГЦ у вагітних з ПЕ; концентрація ФК не має переважної статистичної значущості при ГГЦ порівняно з вмістом ФК у цьому дослідженні.

3. Рівень ГГЦ корелює із ступенем тяжкості ПЕ і може бути запропонований як патофізіологічний маркер прогнозу ПЕ.

4. Визначення концентрації ГЦ, ФК і вітаміну В6 у крові може бути рекомендоване на ранніх термінах вагітності для патогенетично обґрунтованої профілактики ускладнень ГГЦ у групі жінок з високим ризиком розвитку ПЕ.

5. При виявленні ГГЦ, що не супроводжується вираженим дефіцитом кофакторів метаболізму метіоніну, необхідно проводити дослідження поліморфізму гена *MTHFR*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовский Б. М. Гестозы : рук. для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. — М. : МИА, 2005. — 312 с.



2. Галич С. Р. Целесообразность базового применения препарата «Магне-В6» в схемах профилактики преэклампсии / С. Р. Галич, И. В. Шпак, М. И. Щурко // Здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 53–57.

3. Gurbuz A. Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia / A. Gurbuz, A. Karateke, M. Mengulluoglu // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2004. – Vol. 87. – P. 165–166.

4. Запорожан В. М. Набуті та генетичні форми тромбофілій в патогенезі акушерської патології / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 2 (8). – С. 3–7.

5. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко [и др.]

// Проблемы репродукции. – 2008. – № 1. – С. 105–109.

6. Hasanzadeh M. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia / M. Hasanzadeh, H. Ayatollahi, M. Farzadnia [et al.] // Saudi Med J. – 2008. – Vol. 29, N 6. – P. 875–878.

7. Methionine metabolism in human pregnancy / J. Dasarathy, L. L. Gruca, C. Bennett [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010, February 1. – Vol. 91, N 2. – P. 357–365.

8. Жук С. І. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності / С. І. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – С. 14–16.

9. Comparative study of folate and vitamin B12 serum levels in preeclampsia

versus normotensive pregnant women in correlation with uterine and umbilical artery Doppler findings and pregnancy outcome / A. Mahmoud, E. A. Elkattan, A. A. Eldaly [et al.] // Journal of Turkish-German Gynecology Association. – 2009. – N 10. – P. 152–157.

10. Ingec M. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia / M. Ingec, B. Borekci, S. Kadanali // Tohoku J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 206 (3). – P. 225–231.

11. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology / R. De Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 107. – P. 125–134.

УДК 616.1-008.93:577.125-08

О. В. Соломко

ФІБРАТИ У КОРЕКЦІЇ ТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ

Одеський національний медичний університет

Представлені у звітах Euro-pean Heart Network та Європейського товариства кардіологів відомості фіксують той факт, що саме серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті від хвороб у Європейському регіоні [1]. У представлених даних відзначаються характерні значення рівня смертності від ССЗ для країн Західної Європи, а саме 100–200 на 100 тис. мешканців з динамікою зниження 40–60 % за останні 15 років. При цьому Україна характеризується не тільки аномально високим рівнем захворюваності на ССЗ — 12–14 % у місті та 5–10 % у сільській місцевості, але й демонструє не властиву для інших країн регіону негативну динаміку цього показника — зростання понад 20 % за останні 15 років [1; 2].

Таким чином, міжнародні та національні дослідження підтверджують актуальність проблеми поширення ССЗ в Украї-

ні, необхідність розробки нових методів їх лікування та профілактики.

Найважливішими біохімічними ознаками, які спостерігаються у 80–90 % пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), є підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які містять велику кількість холестерину; ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які містять велику кількість тригліцеридів (ТГ), а також низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [3]. Загальноприйнятим є те, що вплив відповідних показників на розвиток ССЗ не тільки різний, але в деяких варіантах протилежний. Так, ЛПДНЩ і ЛПНЩ є атерогенними, тимчасом як ЛПВЩ — антиатерогенні. Внаслідок цього рівень ЛПНЩ пропорційний кардіометаболічному ризику, і навпаки, підвищення рівня ЛПВЩ зменшує ризик атеросклерозу судин [4]. Отже, фактором ризи-

ку є не власне гіперліпідемія, зокрема, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, а несприятливий ліпідний профіль у цілому.

Значні зусилля були докладені для вірогідної ідентифікації рівня ТГ як маркера ІХС. Ця тематика була предметом численних досліджень — Фремінгемського, Копенгагенського, Гельсінкського, CLAS, MARS та інших [5–9]. Результати більшості з них підтверджують кореляцію ризику ІХС з концентрацією ТГ [5; 6], проте наголошується, що ступінь кореляції значною мірою залежить від інших факторів, зокрема рівня ЛПВЩ. Крім того, варіація рівня ТГ дуже значна у більшості пацієнтів, що ускладнює оцінку вірогідності при проведенні статистичних досліджень [10].

Оцінку високого рівня ТГ як незалежного фактора ІХС також ускладнює гетерогенність ліпопротеїдів, багатих на ТГ, і тих, що містять апопротеїн В.

