

УДК: 618.3-008.6-092:616.151.511/.5+616.294-008]-083  
 DOI: <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2020-1-7>

**Святослав Лінніков,**  
 асистент кафедри загальних дисциплін та клінічної медицини,  
 Державний заклад "Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського",  
 вул. Старопортофранківська, 26, м. Одеса, Україна

## ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ

*Проведено дослідження впливу різних рівнів гіпергомоцистемії при мутації метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) на систему гемостазу. Було досліджено 84 пацієнтки з різноманітною акушерською патологією в анамнезі. У 21(25%) пацієнток була виявлена генетична форма гіпергомоцистемії з різними ступенями тяжкості. На етапі планування вагітності та у 1 триместрі виявлені тромбофілічні прояви: підвищення активності функції тромбоцитів, кількості маркерів тромбофілії D-димеру, ТАТ, F1+2. Тромбофілія зростала з терміном гестації та ступені тяжкості гіпергомоцистемії. Запропонований патогенетично обґрунтований алгоритм лікування тромбофілічного стану у пацієнток низькомолекулярним гепарином (НМГ – клексан), аспікардом, фолівою кислотою, віт. В6, В12, антиоксиданами дав значний позитивний ефект. Для встановлення етіопатогенезу акушерських ускладнень необхідно проводити дослідження системи гемостазу на затамовану тромбофілію та проводити при необхідності антикоагулянтну терапію, що дасть можливість виключити у подальшому перинатальні втрати.*

**Ключові слова:** гіпергомоцистемія, метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), тромбофілія, низькомолекулярний гепарин, фолієва кислота.

### Вступ та сучасний стан досліджуваної проблеми

У медичній літературі в останні 20 років велика увага приділяється різним аспектам впливу гіпергомоцистемії на організм. З'явилися дані про велику роль гіпергомоцистемії в патогенезі мікроциркуляції і тромботичних ускладнень при різних захворюваннях, у тому числі в акушерській практиці (Guha, Fonseca, Fink, 2009). Гіпергомоцистемія розглядається зараз як фактор підвищеного ризику ряду акушерських ускладнень, таких як невиношування вагітності, прееклампсія, преродне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), а також тромбози та тромбофілії (Selhub, Fidalgo, Margus, 2010). Джерелом гомоцистеїну в організмі є метіонін, який одержується з їжею.

Наявність в денному раціоні необхідних мікроелементів визначає ефективність обміну гомоцистеїну. До них відносяться вітаміни групи В: фолієва кислота, В6, В12. Дефіцит цих вітамінів у прийнятій їжі є причиною розвитку придбаної гіпергомоцистемії. Фолієва кислота не виконує ролі кофактора, а є субстратом для лабільних метильних груп метиленового циклу. Саме низька концентрація фолатів у плазмі крові здатна значно впливати на вміст гомоцистеїну. Однак характер харчування не завжди є основною причиною розвитку гіпергомоцистемії при нормальному вмісті кобальту та фолатів у крові.

Гіпергомоцистемія сама по собі є мультифакторним процесом із залученням генетичних і негенетичних факторів фізіологічних особливостей організму, способу життя, наявності супутних захворювань і прийому лікарських препаратів. Більш 25 років тому було виявлено, що генетична мутація гена C>T 677 MTHFR є причиною розвитку гіпергомоцистемії.

Концентрація гомоцистеїна в крові підвищується на протязі життя як у чоловіків, так і у жінок. Відзна-

чено достовірне зниження концентрації гомоцистеїну під час вагітності між першим та другим триместрами, концентрація зберігається потім протягом усієї вагітності.

Рівень гомоцистеїна після пологів знаходиться у зворотній залежності від ваги плоду і терміну гестації. Зниження рівня гомоцистеїна під час вагітності можна розглядати як фізіологічну адаптацію організму матері, спрямованої на підтримку адекватної циркуляції крові в плаценті.

Велика кількість клінічних досліджень виявили взаємозв'язок між гіпергомоцистемією та тромбозами, як артеріальними, так і венозними. Тромбоз при гіпергомоцистемії розвивається у зв'язку з впливом гомоцистеїну на коагуляційний каскад та судинно-тромбоцитарну ланку, а також в результаті порушення нормального балансу окислювально-відновних реакцій (Voers, 2007).

Гіпергомоцистемія поділяється за ступеню тяжкості: на легку, середню та важку в залежності від концентрації амінокислоти: 15-25 ммоль/л, 26-50 ммоль/л та більш 50 ммоль/л, співвідносно.

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

Приймаючи до уваги те, що гіпергомоцистемія, особливо в поєднанні з іншими дефектами в системі гемостазу, може сприяти таким важким ускладненням вагітності, як прееклампсія, еклампсія, ПВНРП, синдром втрати плоду, представляється доцільним своєчасна діагностика та корекція цього стану.

Необхідно відзначити, що рутинне обстеження на ранніх термінах вагітності (загальноклінічні аналізи крові, сечі, скринінгові, гормональні дослідження),

як правило, не виявляє патології у таких пацієнток.

Слід також зазначити той факт, що у пацієнток з гіпергомоцистеїнемією стандартна терапія, яка застосовується в стаціонарах при гестозі, може виявитися не тільки неефективною, але в певній мірі може навіть погіршити ситуацію. Це стосується таких препаратів, як метіонин, еуфілін, досить часто застосовуваних для лікування та профілактики фетоплацентарної недостатності, гестозі. Прийом метіонину та еуфіліну достовірно призводить до підвищення рівня гомоцистеїну в крові, що доповнює каскад патологічних реакцій, які призводять до розвитку генералізованої мікроангіопатії та тромбофілічних станів (Макацарія, Червенак, Біцадзе, 2015).

**Мета дослідження:** вивчення впливу гіпергомоцистеїнемії при мутації MTHFR на тромбофілічний стан системи гемостазу при різних рівнях гомоцистеїну та розробка патогенетично-обґрунтованої профілактики акушерських ускладнень та принципів безпечної, ефективної терапії при гіпергомоцистеїнемії з різним рівнем гомоцистеїну.

#### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 84 пацієнток з акушерськими ускладненнями в анамнезі. З цього числа у 42 (50%) – синдром втрати плоду (один та більше мимовільних викидня, антенатальна загибель плоду, мертвонародження), у 35 (41%) – преєклампсія тяжкого та середнього ступеню тяжкості; фетоплацентарна недостатність – у 28 (32%); внутрішньоутробна затримка розвитку плоду – у 5 (6%), тромбози мали місце у 10 (11%) пацієнток.

Із 84 вагітних на етапі планування вагітності до нас звернулися 44 (52%) жінок з обтяжливим акушерським анамнезом та 40 (48%) вагітних у першому триместрі вагітності.

В контрольну групу ввійшло 22 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

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

Вимір рівня гомоцистеїну у плазмі венозної крові проводили з використанням наборів фірми "Abbott" (США).

Для виміру мутації гену C>T 677 MTHFR використовували метод алей-специфічної аплікації та розділу у капілярному електрофорезі.

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

Для стимуляції використовували аденозозиндіфосфат (АДФ) в концентрації  $1 \cdot 10^{-3}$  М та суспензії колагену в концентрації 0.04 мг/мл.

Прояви тромбофілії визначали також вивченням рівней маркерів тромбофілії – D-димер, ПДФ, РКМФ та молекулярних комплексів: тромбін – антитромбін (ТАТ), протромбіна F1+2.

#### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведених досліджень у контрольній групі вагітних з фізіологічним перебігом вагітності концентрація гомоцистеїну була  $3.7 \pm 0.2$  ммоль/л., а на етапі планування вагітності вона становила  $8.3 \pm 1.6$  ммоль/л.

В основній групі тим же методом алей-специфічної аплікації у 21 (25%) пацієнток був виявлений дефект у гені фолат-залежного ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T), із них у 5 (6%) – гомозиготна форма мутації, у 16 (19%) гетерозиготна форма мутації MTHFR C677T.

Легка ступень гіпергомоцистеїнемії була виявлена у 10 (12%), середня – у 7 (9%) та тяжка ступень – у 4 (5%) пацієнток.

При гемостазіологічних дослідженнях слід відзначити, що вже на етапі планування та у першому триместрі вагітності при гіпергомоцистеїнемії відзначалася гіперактивність тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів при стимуляції АДФ та колагеном була достовірно вище у пацієнток основної групи ( $p < 0.01$  та  $p < 0.05$ , співвідносно).

Показники маркерів тромбофілії D-димер, ПДФ та РКМФ достовірно не були підвищені у ці терміни вагітності при легкій ступені гіпергомоцистеїнемії.

Проте при визначенні молекулярних маркерів прихованої тромбофілії – комплексів тромбін-антиромбін (ТАТ) та комплексів протромбіна F1+2 були достовірно 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 середньої ступені тяжкості тромбофілічні прояви в системі гемостазу ще більше наростали. Показники маркерів тромбофілії були достовірно підвищені: так ПДФ  $23.5 \pm 3.1$  мг/мл ( $p < 0.05$ ); РКМФ  $8.9 \pm 0.9$  мг/л ( $p < 0.01$ ); ТАТ –  $15.2 \pm 1.2 \cdot 10^{-3}$  г/л; F1+2 –  $1.9 \pm 0.7$  нмоль/л ( $p < 0.01$ ).

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

Для корегування тромбофілічних проявів гіпергомоцистеїнемії в основній групі пацієнток нами застосовувалась фолієва кислота до 4 мг. на добу, вітаміни B6, B12. Для покращення функції ендотелію судин та пониження агрегативної активності тромбоцитів, починаючи з фертильного циклу, пацієнтки одержували аспікард в дозі 0.1 г. на добу. Він є сильним індуктором інтерлейкіну-3, який являється активним фактором росту трофобласту. При виразних тромбофілічних проявах, високих рівнях маркерів тромбофілії базисною була терапія низькомолекулярним гепарином (НМГ) – еноксарин натрія (Клексан®, Clethane®).

В залежності від виразності тромбофілії (рівня маркерів тромбофілії ФДП, D-димер, ТАТ, F1+2, агрегаційної активності тромбоцитів та рівня гомоцистеїну) дози препаратів, які застосовувались, корегувались.

Аналіз завершення вагітності у дослідженій основній групі пацієнток показав, що із 21 вагітних,

вагітність завершилась пологами в термін у 19 (89%) пацієнток живими здоровими новонародженими. Абдомінальне розродження (кесарів розтин) по сукупності високого пренатального фактора ризику (вузький таз, тазове передлежання, макросомія, вік та ін.) було у 4 (19%) вагітних.

Але треба відмітити, що не в одному разі не було тяжкої прееклампсії, фетоплацентарної недостатності та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Крім того, не було ні тромботичних, ні геморагічних ускладнень.

У післяопераційному/післяпологовому періоді протитромботична терапія продовжувалася не менш 10 діб, а у породілей з тромбозами в анамнезі – на протязі 2 – 3 місяців.

З метою ілюстрації приводимо опис одного клінічного випадку.

*Вагітна К. 30 років поступила на стаціонарне лікування пологового будинку з діагнозом: вагітність IV, 10 тиж. Загроза мимовільного викидня, синдром втрати плоду. Обтяжливий акушерський анамнез.*

*З анамнезу виявлено, що гінекологічних захворювань не було. Соматично здорова. В шлюбі 9 років. За цей період було три вагітності. Перші дві перервалися у терміні I триместру, третя в терміні 18-19 тиж. завмерла. При попередніх вагітностях амбулаторно та перебуваючи в стаціонарах одержувала гормональну, спазмолітичну, седативну терапію, але жаданої пролонгації не було. Після третьої завмерлої вагітності у пацієнтки з'явилися симптоми тромбозу глибоких вен правої голени.*

*З початком поточної вагітності одержувала профілактичні дози гормональної терапії. За кілька днів до госпіталізації почала почувати ниючі болі внизу живота, попереку. При амбулаторній УЗД визначена вагітність 10-11 тиж. та гіпертонус задньої стінки матки. В стаціонарі при лабораторних дослідженнях ПЛР-діагностики була виявлена гомозіготна мутація MTHFR C677T. Рівень AT III, протейну С в межах нормальних показників. Рівень молекулярних маркерів TAT, F1+2 значно підвищений –  $14.7 \times 10^{-3}$  г/л,  $1.8$  нмоль/л. Агрегаційна активність також була підвищена, кількість тромбоцитів помірно знижена –  $166 \times 10^3$ /мкл. Звертало на себе увагу високий рівень гомоцистеїну –  $49$  ммоль/л. Таким чином у пацієнтки був виявлений генетичний генез тромбофілії.*

### Література

1. Беременность высокого риска / под редакцией А. Д. Макадаря, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. Москва: "МИА", 2015. С 903–906.
2. Guha S. C., Fonseca V., Fink I. M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009. Vol. 25. №3.
3. Selhub J., Fidalgo T., Margues D., Tamagnini G. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation in patients with stroke. 16th Congress of thrombosis and haemostasis, Porto. 2010.
4. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetra-

*Клінічний діагноз: вагітність IV, 10 тиж. загроза мимовільного викидня, мутація метилентетрагідрофолат редуктази (MTHFR C677T) гомозіготна. Обтяжливий акушерський та тромбоемболічний анамнез.*

*Беручи до уваги високий ризик розвитку синдрому втрати плоду та тромбофілічних ускладнень, вагітній був призначений НМГ еноксапарин натрію (Клексан) в дозі 0.6 мл. (250 ІСВ/кг.) один раз добу п/ш. Крім цього, пацієнтка поряд з вітамінами для вагітних та поліненасиченими жирними кислотами (Омега -3) одержувала вітаміни В6, В12, а також фолієву кислоту 4 мг/д.*

*Вже на 10 день терапії відмічалось значне зниження рівнів маркерів тромбофілії (D-димеру, TAT, F1+2) та нормалізація агрегативної активності тромбоцитів. Вагітність розвивалась згідно терміну, однак на 38 тиж. з'явилися ознаки гіпоксії плоду, у зв'язку з чим вагітна була розроджена шляхом операції кесаревого розтину. Вилучена доношена зріла дівчина, закричала зразу, оцінка за шкалою Абгар7-8 балів, масою 3850 гр., ріст 51 см., плацента при огляді – без патологічних змін. Загальна крововтрата – 600 мл.*

*Через 10 годин після операції був поновлений Клексан в дозі 0.4 мл. на протязі 10 днів.*

### Висновки

Таким чином, в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності при акушерських ускладненнях з великою частотою зустрічається мутація 677 C>T в гені MTHFR та найбільший рівень гомоцистеїну.

З великим ступенем імовірності можна затверджувати про значну роль генетичної тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень. При зростанні тяжкості ступенів гіпергомоцистеїнемії зростає і тяжкість акушерських ускладнень. Виходячи із «тромбофілічної» концепції акушерських ускладнень, виникає необхідність, поряд з терапією гіпергомоцистеїнемії мега-дозами фолієвої кислоти та віт. В6, В12, проведення протитромботичної (доцільно НМГ), антиоксидантної терапії.

З нашого погляду, пацієнтки з обтяжливим акушерським та тромботичним анамнезом повинні піддаватися скринінгу на приховану тромбофілію (придбану або генетичну) з метою вилучення можливих акушерських та тромботичних ускладнень.

hydrofolate reductase (MTHFR). *Thrombosis and Hemostasis*. 2007. Vol. 78. №1. Pp. 523–527.

5. Boers G. H. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease: a review of evidence and relevance. *Thrombosis and Hemostasis*. 2007. Vol. 78. №1. Pp. 520-523.

### References

1. Makatsariya, A. D., Chervenak, F. A., Bitsadze, V. O. (Eds.). (2015). *Beremennost vysokogo riska [High-risk pregnancy]*. (pp. 903-906). Moscow: "MIA" [in Russian].
2. Guha, S. C., Fonseca, V., Fink, I. M. (2009). Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 3(25) [in English].

3. Selhub, J., Fidalgo, T., Margues, D., Tamagnini, G. (2010). Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation in patients with stroke. 16th Congress of thrombosis and haemostasis. Porto [in English].
4. Rosen, R. (2007). Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of

- methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thrombosis and Hemostasis*, 1(78), 523-527 [in English].
5. Boers, G. H. (2007). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease: a review of evidence and relevance. *Thrombosis and Hemostasis*, 1(78), 520-523 [in English].

**Svyatoslav Linnikov,**  
teaching assistant of Department of General Disciplines and Clinical Medicine,  
The State institution "South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky"  
26, Staroportofrankivska Str., Odesa, Ukraine.

### HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS THE PATHOGENETIC FACTOR IN OBSTETRICAL COMPLICATIONS

The study of the influence of various levels of the hyperhomocysteinemia with mutation in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) on the system of the hemostasis was carried out. 84 patients were examined with various obstetrical pathology in the anamnesis. The genetic form of the hyperhomocysteinemia with various degrees of severity has been revealed in 21 (25%) patients. At the stage of planning of pregnancy and in the I-st trimester the thrombophilia manifestations were revealed: increasing the activity thrombocytes, the quantity of markers of thrombophilia D-dimer, TAT, F1+2. Thrombophilia augmented with terms of preeclampsia and the degree of severity of the hyperhomocysteinemia. The offered pathogenetic algorithm of treatment of thrombophilia state of patients using the low-molecular weight heparin (clexane), a folic acid, vitamin B6, B12 antioxidants has given the significant positive effect. It is necessary to carry out the studies of the hemostasis on latent thrombophilia and to carry out, if necessary, the antitromboembolic therapy to establish the etiopathogenetics of obstetrical complications. It will enable to exclude the further perinatal losses.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase, thrombophilia, a folic acid, low-molecular weight heparin (clexane).

*Подано до редакції 12.05.2020*

УДК 616.7009.70036.12  
DOI: <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2020-1-8>

**Анатолій Чустрак,**  
кандидат педагогічних наук, доцент,  
приват-професор кафедри гімнастики та спортивних єдиноборств,  
**Артемій Кізірян,**  
відмінник народної освіти України,  
**Едвард Кізірян,**  
студент першого курсу медичного відділення,  
Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського»,  
вул. Старoportofrankivська, 26, м. Одеса, Україна

### ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ РЕВЕРСИВНОЇ ДІЇ УДАРНО-ХВИЛЬОВИХ ТРЕНАЖЕРІВ НА ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ТА ФІЗИЧНИЙ СТАН УЧНІВ

*З метою підвищення інтересу старшокласників до фізичної культури та збільшення їх рухової активності були організовані емпіричні дослідження реверсивної дії створених ударно-хвильових тренажерів на фізичний стан старшокласників (n-85) у порівнянні з іншими фізичними засобами. Дослідження проводились у трьох класах на уроках фізкультури в підготовчій частині, тричі на тиждень по 15 хвилин, протягом шести місяців. Один клас був контрольним, у другому переважали спортивні ігри, у третьому - загально-розвиваючі вправи з тренажерами ударно-хвильової дії, названими «Ударник». На початку та в кінці експерименту визначали у школярів 2 антропометричні показники, 4 фізіологічні показники і 8 показників фізичних даних – та як на ці*