

УДК 618.14-006.363.03-092-08

М. Б. Запорожченко
Одеський національний медичний університет, м. Одеса

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПІЇ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

У 300 жінок оцінено ризик генетичної схильності у балах в механізмах виникнення і розвитку лейоміоми матки і пов'язаних з цим захворюванням ускладнень. Проведено патогенетичне обґрунтування їх профілактики та терапії. Мутантний варіант поліморфізму eNOS3 а / а визначено у 67,4%, PAI-1 4G / 4G - у 65,9% випадків. Концентрація гомоцистеїну була в 3,2 раза більшою норми. Механізм виникнення і розвитку лейоміоми матки і пов'язаних з цим захворюванням ускладнень можливо представити таким чином: L-аргінін (донатор оксиду азоту) всмоктується в тонкому кишечнику, транспортується в печінку і є субстратом для продукції NO. Синтез NO з L-аргініну забезпечується eNOS3 з 5 кофакторами. Флавінаденіндинуклеотид містить вітаміни групи «В». Низький рівень вітамінів сприяє гіпергомоцистеїнемії. Профілактика і лікування виникнення, розвитку лейоміоми матки і пов'язаних з цим захворюванням ускладнень доповнена призначенням L-аргініну, гепатопротекторів, антиоксидантів, дезагрегантів, вітамінів групи «В», комплексу макро-, мікроелементів (Fe, Ca, Zn), антикоагулянтів, білокмістивної дієти. Ступінь ризику виникнення та розвитку лейоміоми матки і пов'язаних з цим захворюванням ускладнень в групі А була мінімальною (<0,9), в групі В - невиражена (0,9-1,1), в групі Б - підвищена (> 1, 1).

Ключові слова: лейоміома матки, патогенез, терапія.

Частота лейоміоми матки не має тенденції до зниження у всіх країнах світу. Ускладнення при лейоміомі матки мають мультифакторну природу і проходять детермінацію групами генів [1, 5, 6]. Нормальні гени під несприятливому впливі факторів зовнішнього середовища можуть сприяти розвитку лейоміоми матки в результаті спадкової схильності [2]. Спадкова схильність передбачає передачу нащадкам певних алелів генів. Гени схильності визначають високу ймовірність розвитку конкретного захворювання [1, 2, 10]. В акушерсько-гінекологічній практиці на особливу увагу заслуговують гени ендотеліальної дисфункції. Ендотелій є метаболічним органом загальною масою більше 2 кг, довжина моношару ендотеліальних клітин перевищує 7 км [2].

Ендотеліальна дисфункція є одним з головних ланок патогенетичного механізму виникнення ускладнень. В той же час, прогресування ендотеліальної дисфункції - одна з причин дисметаболических порушень в організмі жінки [2, 8]. В патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції лежить зниження синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах. Оксид азоту (NO) синтезується в клітинах ендотелію судин, нейронах, тромбоцитах, макрофагах, клітинах мозкового шару наднирників, тканин міометрія, в м'язових і еластичних волокнах судин, епітеліальних клітинах нирок та ін. Біологічна активність NO стимулюється метаболітами, включаючи L - аргінін, брадикинин і ін. біологічні речовини [4, 8].

Функція ендотелію регулюється численними генами, в тому числі геном ендотеліальної NO синтази (eNOS3), яка забезпечує баланс між процесами вазодилатації і вазоконстрикції. eNOS3 контролює рівень оксиду азоту та його функції. NO регулює функцію судин, оксидантним процесом, має протизапальний ефект, блокує агрегацію тромбоцитів, зв'язується в судинному ендотелії з Fe^{2+} - гемовою частиною оксигемоглобіна з формуванням метгемоглобіну і поглинанням його еритроцитами, в м'язових клітинах судин активує K^+ канали і пригнічує Ca^{2+} канали, в результаті чого виникає вазодилатація. Оксид азоту впливає на серцево-судинний гомеостаз, імунний статус, на цитотоксичну активність макрофагів [2].

Інгібітор активаторів плазміногену-1 (PAI-1) кодується геном PAI-1 PLANH1, в промоторній області якого є ділянка, що містить послідовність 4 або 5 основ гуаніну - 4G, 5G. Основними видами поліморфізму гена є: 5G / 5G, 5G / 4G, 4G / 4G. Наявність алелів 5G супроводжується меншою активністю щодо продукції PAI-1 і високою активністю перетворення плазміногену в плазмін, ніж алелів 4G. У носіїв алелів 4G концентрація PAI-1 вище, ніж у носіїв алелів 5G, що призводить до підвищення ризику розвитку лейоміоми матки при ожирінні, гіперхолестерінемії, септичних інфекціях та тромбозів внаслідок гальмування фібринолізу [3, 4, 9].

Гомоцистеїн - незамінна сірковмісна ендогенна амінокислота, структурний елемент протеїнів, є продуктом перетворення з метіоніну. Дисфункція метаболічних процесів гомоцистеїну і нестача вітамінів групи В (фолатів) призводить до накопичення гомоцистеїну в клітинах, міжклітинному просторі, плазмі крові, сприяє ураженню внутрішньої поверхні судин і розвитку системної ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції. Існують генетично детерміновані

(гомозиготні і гетерозиготні форми) і набуті причини гіпергомоцистеїнемії. Підвищений рівень гомотеїну в організмі жінки є патогенетичною ланкою виникнення ускладнень [1, 9].

Метою роботи було вивчення поліморфізму генів ендотеліальної NO синтази (eNOS3), інгібітору активатора тканинного плазміногену I типу (PAI1), рівня гомотеїну оцінити ризик генетичної схильності у балах в механізмах розвитку лейоміоми матки та гінекологічних ускладнень і провести патогенетичне обґрунтування їх терапії.

Матеріал та методи дослідження. Проведено обстеження 300 жінок репродуктивного віку. З них, 30 практично здорових жінок склали контрольну групу (А). До групи Б увійшли 135 жінок з діагностованою лейоміомою матки та ознаками ускладнень (метро-, менорагії), яким проводилася стандартні консервативні лікувально-профілактичні заходи, групу В - 135 жінок з діагностованою лейоміомою матки та ознаками зазначених ускладнень, яким застосовано розроблені і вдосконалені лікувально-профілактичні заходи щодо зниження ймовірності прогресування лейоміоми матки та частоти і тяжкості розвитку ускладнень.

Визначення алелей b / b, a / a, b / a ендотеліальної NO синтази в інтроні 4 (eNOS 3 4b / 4a) і 5G / 5G, 5G / 4G, 4G / 4G фібринолітичної активності PAI1 (PAI-1 PLANH1 675 5G / 4G) проводили методом ПЛР. Розрахунок ступеня ризику спадкової схильності розвитку розвитку лейоміоми матки та гінекологічних ускладнень для кожної алелі досліджуваних генів проводився в балах. Наявність гомозиготного a / a і 4G / 4G поліморфізму генів eNOS 3 і PAI-1 відповідало 2 балам кожен, гетерозиготних алелів b / a і 5G / 4G - 1 балу, гомозиготного b / b і 5G / 5G - 0 балам.

Кількісне визначення загального гомотеїну в людській крові або плазмі проводилася тест системою методом імуноферментного аналізу. Рівень гомотеїну 5,6-8,4 мкмоль / л розцінювався як низький, 10,0 - 15,0 мкмоль / л - середній, 20,0 - 30,0 мкмоль / л - високий.

Результати дослідження та їх обговорення. Частота поліморфізму гена ендотеліальної NO синтази в інтроні 4 (eNOS3) в контрольній групі А b / b склали 21 (70,0%), a / a - 3 (10,0%), a / b - 6 (20,0%) спостережень (таблиця).

Таблиця

Результати визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів та вмісту гомотеїну у в крові обстежених

Генотипи	Групи					
	А, n-30		Б, n-135		В, n-135	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Поліморфізм гена eNOS3 4b/4a						
b/b	21	70,0	15	11,1*	-	-
a/a	3	10,0	91	67,4*	90	66,7*
b/a	6	20,0	29	21,5	45	33,3
Поліморфізм гена PAI-1 PLANH1 675 5G/4G						
5G/5G	20	66,7	12	8,9*	-	-
4G/4G	1	3,3	89	65,9*	86	63,7*
5G/4G	9	30,0	34	25,2	49	36,3
Вміст гомотеїна (мкмоль / л)	5,7±0,23		18,2±0,3*#		9,1±0,4*	

Примітка: 1.* - p < 0,01 по відношенню до контрольної групи, 2. # - p < 0,01 по відношенню до групи В.

У крові групи Б мутантний варіант поліморфізму eNOS3 a / a визначений у 91 (67,4%), b / b - у 15 (11,1%) (p < 0,01 по відношенню до контрольної групи), b / a - у 29 (21,5%) випадках. У групі В частота мутантного варіанта поліморфізму eNOS a / a склали 90 (66,7%), b / a - 45 (33,3%) випадків. Частота нормального гомозиготного генотипу 5G / 5G гена PAI-1 PLANH1 675 5G / 4G в групі А склали 20 (66,7%), гомозиготного генотипу 4G / 4G - 1 (3,3%), гетерозиготного генотипу 5G / 4G - 9 (30,0%) спостережень.

У групі Б частота поліморфного гомозиготного генотипу 4G / 4G гена PAI-1 PLANH1 675 5G / 4G становить 89 (65,9%) випадків (p < 0,01 по відношенню до контрольної групи), гомозиготного генотипу 5G / 5G - 12 (8,9%), гетерозиготного генотипу 5G / 4G - 34 (25,2%) відповідно. Гомозиготний поліморфний генотип 4G / 4G гена PAI-1 PLANH1 675 5G / 4G в групі В визначений у 86 (63,7%) випадках (p < 0,01 по відношенню до контрольної групи), гетерозиготний генотип 5G / 4G - 49 (36,3%).

У контрольній групі А рівень гомотеїну виходив за межі референтних величин (таблиця). По відношенню до контрольної групи А концентрація гомотеїну в крові жінок групи Б була в 3,2 рази більшою (p < 0,01), що розцінювалося як гіпергомотеїнемія легкого ступеня

тяжкості. У групі В рівень гомоцистеїну підтримувався на верхній межі норми і був у 1,6 рази більшим по відношенню до контрольної групи ($p < 0,01$).

Однією з ланок ризику виникнення лейоміоми матки та розвитку гінекологічних ускладнень є генетично детермінований поліморфізм ендотеліальної NO синтази і інгібітору активатора тканинного плазміногену I типу, при якому відзначається підвищення рівня гомоцистеїну. Схематично цей механізм можливо представити таким чином: L-аргінін (донатор оксиду азоту) всмоктується в тонкому кишечнику, транспортується в печінку і є субстратом для продукції NO. Синтез NO з L-аргініну забезпечується eNOS3 з 5 кофакторами (флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, гем, тетрагідробіоптерін, кальцій / кальмодулін). Кофактор флавінаденіндинуклеотид містить вітаміни групи «В», низький рівень вітамінів сприяє гіпергомоцистеїнемії.

Грунтуючись на спадковій схильності виникнення та розвитку лейоміоми матки, профілактика та консервативне лікування її прогресування і пов'язаних з цим ускладнень патогенетичне обґрунтування полягало у доповненні призначенням L-аргініну, гепатопротекторів, антиоксидантів, дезагрегантів, вітамінів групи «В», комплексу макро-, мікроелементів (Fe, Ca, Zn), при високому ризику тромбоутворення - антикоагулянтів, білокмістивної дієти (крім випадків з гіпергомоцистеїнемією). Ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів оцінена за розрахунком ступеня ризику розвитку ускладнень при лейоміомі матки згідно з формулою $\Sigma m / k$, де m - сума балів всіх індивідуальних генотипів, k - число вивчених генетичних варіантів [6]. Встановлено, що в групі А сума балів була $< 0,9$, що відповідало мінімальному ступеню ризику, в групі В - $0,9-1,1$ - ступінь ризику не виражена, в групі Б - $> 1,1$ - ступінь ризику підвищена.

Висновки

1. Лейоміома матки відносяться до мультифакторних захворювань, однією з причин розвитку яких є поліморфізм генів ендотеліальної NO синтази, інгібітору активатора тканинного плазміногену I типу, підвищення рівня гомоцистеїну.
2. Дісметаболізм NO обумовлений порушенням всмоктування L-аргініну в тонкому кишечнику, транспортування його в печінку, порушенням синтезу NO в наслідок зниження активності ендотеліальної NO синтази і флавінаденіндинуклеотіда, що містить вітаміни групи «В». Низький рівень вітамінів сприяє гіпергомоцистеїнемії, порушення згортання крові, яка залежить від функціонального стану інгібітору активатора тканинного плазміногену I типу.
3. Профілактика спадкової схильності виникнення лейоміоми матки та лікування можливості її прогресування й ускладнень повинна включати призначення L-аргініну, гепатопротекторів, антиоксидантів, дезагрегантів, вітамінів групи «В», комплексу макро-, мікроелементів (Fe, Ca, Zn), при високому ризику тромбоутворення - антикоагулянтів, білокмістивної дієти (крім випадків з гіпергомоцистеїнемією).

Перспектива подальших досліджень. Перспективою подальших розробок по даній проблемі буде удосконалення алгоритму ведення пацієнток із лейоміомою матки.

Список літератури

1. Buyanova S. N. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii, patogeneze i morfogeneze miomyi матки / S. N. Buyanova, M.V. Mgeliasvili, S. A. Petrakova // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. - 2008. - T, 8, N 6. - S. 45-51.
2. Baranov V. S. Opredelenie nasledstvennoy predispozitsionnosti k nekotoryim chastym zabolevaniyam pri beremennosti. Geneticheskaya karta reproduktivnogo zdorovya: metodicheskie rekomendatsii / V.S. Baranov, T.E. Ivaschenko, A.S. Glotov [i dr.] // - SPb.: «Izd-vo N-L», ООО, - 2009. - 68 s.
3. Baranov V. S. Geneticheskii pasport - osnova individualnoy i predektivnoy meditsiny / V. S. Baranov // - Spb.: Izd-vo N-L, - 2009. - 528 s.
4. Zaporozhan V.M. Suchani poglyady na diagnostiku gestatsiynih uskladnen / V. M. Zaporozhan, V. P. MIschenko, I. V. Rudenko // Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi akusheriv – ginekologiv Ukrayiny. - K.: Intermed, - 2011. – S. 369-372.
5. Ischenko A. I. Mioma матки: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie / A. I. Ischenko, M. A. Botvin, V. I. Lanchinskiy // - M: Izdatelskiy dom Vidar, - 2010. - S. 6-9, 19-27.
6. Kosey N. V. Leyomioma матки (klinika, patogenez, diagnostika ta likuvannya) : avtoref. dis. d-ra med. nauk : spets. 14.01.01 / N.V. Kosey // - K., - 2009.-36 s.
7. Tihomirov A. L. Mioma матки / A. L. Tihomirov, D. M. Lubnin // - M.: MIA, - 2006.- 174 s.
8. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascul. Pharmacol. - 2005. - Vol.49(4-6). - P. 134-140.
9. Willian H. P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / H.P. Willian // Fertil Steril. - 2007. - Vol. 87. - P. 725-736.
10. Zimmern R. L. The clinical use of genetics and molecular biomarkers: a public health perspectives / R. L. Zimmern // Europ. J. Human Genetics.- 2008.- Vol. 16, Suppl. 2. - 7 p.

Реферати

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ
ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Запорожченко М. Б.

У 300 женщин оценен риск генетической предрасположенности в баллах в механизмах возникновения и развития лейомиомы матки и связанных с этим заболеванием осложнений. Проведено патогенетическое обоснование их профилактики и терапии. Мутантный вариант полиморфизма eNOS3 a/a определено у 67,4%, PAI-1 4G/4G - у 65,9% случаев. Концентрация гомоцистеина была в 3,2 раза больше нормы. Механизм возникновения и развития лейомиомы матки и связанных с этим заболеванием осложнений возможно представить следующим образом: L-аргинин (донатор оксида азота) всасывается в тонком кишечнике, транспортируется в печень и является субстратом для продукции NO. Синтез NO из L-аргинина обеспечивается eNOS3 с 5 кофакторами. Флавинадениндуклеотид содержит витамины группы «B». Низкий уровень витаминов способствует гипергомоцистеинемии. Профилактика и лечение возникновения, развития лейомиомы матки и связанных с этим заболеванием осложнений дополнена назначением L-аргинина, гепатопротекторов, антиоксидантов, дезагрегантов, витаминов группы «B», комплекса макро-, микроэлементов (Fe, Ca, Zn), антикоагулянтов, белоксодержащей диеты. Степень риска возникновения и развития лейомиомы матки и связанных с этим заболеванием осложнений в группе А была минимальной (<0,9), в группе В - невыраженная (0,9-1,1), в группе Б - повышенная (>1,1).

Ключевые слова: лейомиома матки, патогенез, терапия.

Статья надійшла 26.09.2014 р.

THE PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF
THERAPY LEIOMYOMA OF UTERUS AT WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE

Zaporozhchenko M. B.

In 300 women assessed the risk of genetic susceptibility in points in the mechanisms of the emergence and development of uterine leiomyoma and related disease complications. A pathogenetic substantiation of their prevention and treatment. Mutant variant polymorphism eNOS3 A / A defined in 67.4%, PAI-1 4G / 4G - in 65.9% of cases. Homocysteine concentration was 3.2 times more than the norm. The mechanism of the occurrence and development of uterine leiomyoma and related disease events may be represented as follows: L-arginine (nitric oxide donator) absorbed in the intestine, transported to the liver and is a substrate for the production of NO. The synthesis of NO from L-arginine is provided eNOS3 5 cofactors. Flavinadenindinukleotid contains vitamins groupies "B". Low levels of vitamins promotes hyperhomocysteinemia. Prevention and treatment of the origin, development and uterine leiomyoma associated to this appointment zabolevaenim complications supplemented L-arginine, hepatic, antioxidant, antiplatelet, vitamins of group "B", a complex macro, trace elements (Fe, Ca, Zn), anticoagulants, protein-containing diet. The degree of risk and the development of uterine leiomyoma and connectedness with this zabolevaenim complications in group A was minimal (<0.9) in group B - unexpressed (0.9-1.1) in group B - high (> 1.1).

Keywords: leiomyoma, uterus, pathogeny, therapy.

Рецензент Ліхачов В.К.

УДК 616.72 – 002 – 021.5 – 053.2 - 036

В. А. Клименко, В. М. Савва, Е. А. Яновская
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ У ДЕТЕЙ

У детей с реактивными артритами была определена клиничко-лабораторная характеристика современного течения реактивных артритов. Дети были разделены по возрасту, выделены три возрастные группы. Оценивались жалобы, данные объективного осмотра, биохимического анализа крови, ИФА крови на определение триггерных инфекций. Были выделены 3 варианта реактивных артритов: урогенитальный, постреспираторный и артрит после носоглоточных инфекций.

Ключевые слова: реактивный артрит, дети, острое течение, рецидивирующее течение, триггерный фактор.

Работа является фрагментом НИР «Изучение состояния органов и систем организма ребенка и их структурно-функциональная характеристика при соматической патологии в современных условиях», № гос. регистрации 01114003577.

Реактивные артропатии (шифр МКБ – Х М02) это группа заболеваний суставов, которые развиваются через 2-4 недели после перенесенных инфекций, без попадания инфекционного возбудителя в полость сустава, в результате нарушения иммунитета у генетически предрасположенных людей, вследствие недостаточной утилизации комплексов антиген – антитело макрофагальной системой [1, 2, 3, 4, 6]. Реактивный артрит (РеА) является достаточно распространенным ревматическим заболеванием детского возраста и составляет 53,7% всех заболеваний суставов у детей [4].

В современной рабочей классификации (МКБ-10, 1992) и номенклатуре ревматических заболеваний РеА разделяют на [1, 5]: - М02 Реактивные артропатии; - М02.0 Артропатия, сопровождающая кишечный шунт; - М02.1 Постдизентерийная артропатия; - М02.2 Постиммунизационная артропатия; - М02.3 Болезнь Рейтера; -М02.8 Другие реактивные артропатии; - М02.9 Реактивная артропатия неуточненная. В зависимости от входных ворот