

хотя бы потому, что их действие ограничивается полостью носа, а проникновение в пораженные пазухи маловероятно.

**Антигистаминные препараты** в каждом случае воспаления в пазухах будут способствовать снижению воспалительных явлений (супрастин, димедрол, клемастин, лоратадин и др.). Лоратадин – один из *неседативных* антигистаминных препаратов, по сравнению со старыми антигистаминными средствами в меньшей степени вызывающий сонливость.

**Кортикостероиды** имеют противоотечный и сильный противовоспалительный эффекты, уменьшают синтез и высвобождение ряда цитокинов и молекул адгезии, которые участвуют в патогенезе синусита. Кортикостероиды для местного применения угнетают преимущественно нейтрофильную воспалительную реакцию и не влияют на иммунологические защитные механизмы.

**Иммуномодулирующие средства.** Поскольку нарушение иммунных механизмов системного и регионарного уровней – обязательное звено в патогенезе гнойного синусита, в современных условиях успешное его лечение невозможно без учета механизмов воздействия лекарственных средств на иммунную систему больного. Препараты иммуностроительного действия в клинической практике получили довольно широкое распространение, особое место занимают цитокины – сигнальные полипептидные молекулы, координирующие силу и интенсивность иммунного ответа. Иммуные препараты вводят различными способами: в виде инфузий с целью системного воздействия на организм и локально в пораженный орган для активации местного иммунитета [7]. С целью повышения эффективности механизмов неспецифической и специфической иммунной защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей широко используются вакцины, содержащие лизаты бактерий – наиболее частых возбудителей респираторных инфекций. Для профилактики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей получил распространение препарат ИРС-19, являющийся иммуномодулятором.

Современная терапия синусита пока не исчерпала всех вопросов. Очевидно, что при назначении терапии, как и при выборе сочетаний групп лекарственных препаратов, эффективность во многом зависит от системного подхода. При бактериальном синусите очень важно назначать эффективный антибиотик. Препаратом выбора является кларитромицин, имеющий в спектре антибактериальной активности всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей. Кроме того, препарат характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью.

**Литература**

1. Антибактериальная терапия: практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского. М., 2000. 190 с.
2. Гарюк Г.И., Гарюк О.Г. Эффективность растительного многокомпонентного препарата Синупрет в комплексной монотерапии больных острым и хроническим риносинуситом // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. 2004. № 4. С. 63–66.
3. Заболотный Д.И. Современные методы консервативного лечения больных острым и хроническим экссудативным синуситом // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1989. № 6. С. 3–9.
4. Козлов В.С. Местная антимикробная и противовоспалительная терапия риносинуситов // Мат. международного конгресса «Инфекция и аллергия носа». Ярославль, 2001. С. 37–39.
5. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. и др. Антибактериальная терапия синусита // Антибиотики и химиотерапия. 1999. № 44 (9). С. 24–28.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 304 с.
7. Чувь П.Н., Пухлик С.М., Фадеева З.В. Культивирование и идентификация анаэробных возбудителей гнойно-септических заболеваний в оториноларингологии в современных условиях // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. 2001. № 2. С. 3–37.
8. Ambulatory care visits to physician's offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996. National Center for Health Statistics. Series 13, N 134. Hyattsville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services; 1998.
9. Bergeron M.G., Bernier M., L'Ecuyer J. In vitro activity of clarithromycin and its 14-Hydroxy metabolite against beta-lactamase positive and negative strains of Haemophilus influenzae // 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Santa Fe, New Mexico, 1992.

10. Engels E.A., Terrin N., Barza M. et al. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis // J. Clin. Epidemiol. 2000. N 53. P. 852–862.
11. Hamory B.H., Sande M.A., Sydnor A.Jr. et al. Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis // J. Infect. Dis. 1979. N 139. P. 197–202.
12. Jones R.N., Erwin M.E., Barrett M.S. In vitro activity of clarithromycin and 14-OH clarithromycin alone and in combination against Legionella species // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990. N 9. P. 846–848.
13. Kern E.B. // Clin. Immunol. 1984. N 73 (suppl. 1). P. 25–31.
14. Koga H., Inoue Y., Taira K. et al. Laboratory and clinical studies on TE-031 (A-56268) // Chemotherapy. Tokyo, 1988. N 36 (suppl. 3). P. 698–714.
15. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin in comparison with other macrolides // Drug Invest. 1993. N 6 (suppl. 1). P. 15–28.
16. Liebers D.M., Balch A.L., Smith R.P. et al. Comparative in vitro activities of A-56268 (TE-031) and erythromycin against 306 clinical isolates // Antimicrob Chemother. 1988. N 21. P. 565–570.
17. Lund V.J. i wsp. // Annals Otology Rhinology Laryngology. 1995. Vol. 104, N 10, Part. 2, supplement 167. P. 17–21.
18. O'Neill S.J., Millar E.D., Coles S.J. et al. Safety and efficacy of clarithromycin in the treatment of acute mild to moderate respiratory tract infections // Irish Med. J. 1991. N 84. P. 33–35.
19. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs. 1992. N 44 (suppl. 1). P. 117–164.
20. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations // Otolaryngol. Head Neck Surg. 1986. N 94. P. 143–147.
21. Takeda H., Miura H., Kawahira M. et al. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchitis // Kansenshogaki Zasshi. 1989. N 63. P. 71–78.

Гусина А.А., Гусина Н.Б.,  
Защепин И.О., Баешко А.А., Наумчик И.В.

## Роль мутации С677Т гена метилтетрагидрофолатредуктазы в развитии венозных тромбозов у жителей Республики Беларусь



**Введение**

Метилтетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) – один из ферментов метаболизма фолатов в организме, катализирующий восстановление 5,10-метилтетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, который является донором метильной группы в реакции реметилирования гомоцистеина (ГЦ) в метионин под влиянием метионинсинтазы. Таким образом, дефицит МТГФР может приводить к нарушению процессов реметилирования ГЦ и гипергомоцистеинемии различной степени выраженности.

Впервые дефицит МТГФР как причина развития тяжелой гипергомоцистеинемии был описан в 1972 г. [1]. В 1988 г. Kang S.S. с соавт. [2] открыли термолabileльный вариант фермента, который оказался наиболее частой причиной умеренного повышения уровня ГЦ в крови – распространенного нарушения обмена веществ, ассоциированного с развитием атеросклероза, артериальных и венозных тромбозов. Клонирование гена МТГФР в 1994 г. стало основой для определения мутаций, связанных с различной степенью дефицита данного фермента. В 1995 г. Frosst P. с соавт. [3] идентифицировали мутацию С677Т гена МТГФР, связанную с синтезом термолabileльного варианта энзима. Мутация С677Т встречается наиболее часто – на ее долю приходится от трети до половины всех мутантных аллелей гена МТГФР [4]. Данная мутация характеризуется заменой аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолатов. Активность МТГФР у гомозиготных носителей му-

тации равна примерно 30% от нормы и при субоптимальном потреблении фолата, у них умеренно (на 25–50%) повышается уровень ГЦ [5]. Мутация С677Т весьма распространена среди жителей европейских стран. Частота гомозиготного носительства этой мутации в Европе составляет около 10–12%, а гетерозиготного – около 40% [6]. Несмотря на то, что гипергомоцистеинемия является фактором риска возникновения венозных и артериальных тромбозов, акушерской патологии, пороков развития плода [7–11], результаты исследований роли мутации С677Т гена МТГФР в развитии данных заболеваний весьма противоречивы [11–13].

Некоторые авторы рекомендуют включать диагностику носительства мутации С677Т гена МТГФР в перечень обследований, необходимых для исключения наследственной тромбофилии у пациентов с венозными и, в ряде случаев, с артериальными тромбозами [8]. Тестирование на носительство мутации С677Т гена МТГФР здоровых людей могло бы использоваться для уточнения степени риска развития тромбозоболоческих осложнений перед проведением хирургических вмешательств, планированием беременности, назначением оральных контрацептивов и ряда других лекарственных препаратов.

С целью совершенствования существующих схем обследования больных с венозными тромбозами (ВТ) и здоровых лиц, относящихся к группе повышенного риска тромбообразования, нами была изучена роль мутации С677Т гена МТГФР в развитии тромбозов вен различной локализации и исследована распространенность данного генетического нарушения в популяции Беларуси.

#### Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовали генетический ДНК 92 больных ВТ различной локализации в возрасте 23–80 лет (опытная группа), а также высушенные на фильтровальной бумаге образцы крови 344 новорожденных из всех регионов республики (контрольная группа). Средний возраст пациентов составил  $48,7 \pm 3,2$  года. Женщины составили 43,5%, мужчины – 56,5% группы. У 34 (36%) пациентов было отмечено развитие таких осложнений ВТ ног, как тромбоз облитерации легочной артерии (ТЭЛА) и посттромбофлебитический синдром (ПТФС) (рис. 1).

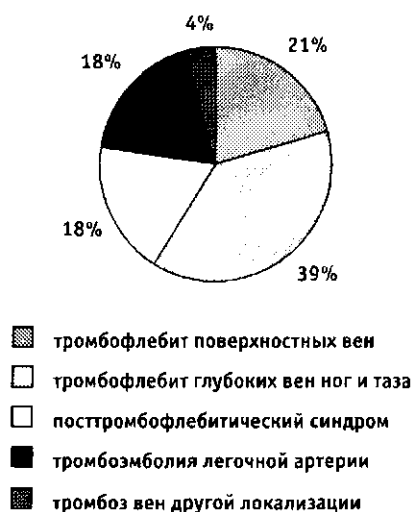


Рис. 1. Локализация ВТ в группе пациентов ( $n = 92$ )

Идентификация мутаций проводилась методом ПЦР-амплификации-рестрикции с последующим электрофоретическим разделением рестрикционных фрагментов, а также методом мультиплексной амплификации и гибридизации с аллель-специфичными олигонуклеотидами с визуализацией продуктов гиб-

ридации с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В работе использовались готовые наборы реагентов для определения мутаций фирмы «Гены – Биологии и Медицине» (Москва) и фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Israel). Определение концентрации общего гомоцистеина (оГЦ) в плазме крови осуществлялось методом ИФА с использованием наборов реагентов фирмы DRG International, Inc. (США).

Результаты работы анализировали с использованием программ Statistica 6-й версии, Microsoft Excel, SPSS, а также с применением статистических калькуляторов электронных ресурсов.

Для расчета частоты аллелей использовали формулу:

$$F = \frac{2N_{ho} + N_{het}}{N_{tot}}$$

где  $F$  – частота аллеля,  $N_{ho}$  – число гомозиготных носителей мутации,  $N_{het}$  – число гетерозиготных носителей мутации,  $N_{tot}$  – общее число обследованных. Расчет 95% доверительного интервала (CI) для частоты аллелей проводился по шкале Вильсона без поправки на непрерывность [14].

Для расчета ожидаемых чисел генотипов в соответствии с законом Харди-Вайнберга использовали формулы:

$$E_{ho} = N_{tot} \times F^2;$$

$$E_{het} = N_{tot} \times 2F \times (1 - F);$$

$$E_{norm} = N_{tot} \times (1 - F)^2,$$

где  $E_{ho}$ ,  $E_{het}$ ,  $E_{norm}$  – ожидаемое число гомозиготных, гетерозиготных носителей мутации и лиц с нормальным генотипом соответственно [15]. Для проверки соответствия полученного распределения аллелей и генотипов изучаемых мутаций закону Харди-Вайнберга и сравнения их распределения в анализируемых группах пользовались критерием  $\chi^2$ . Для характеристики риска развития ВТ или его осложнений, обусловленного носительством мутации, вычисляли величину отношения шансов (OR) с 95% CI согласно формуле:

$$OR = \frac{N_1 \times N_2}{N_3 \times N_4},$$

где  $N_1$  – число носителей мутации С677Т МТГФР в гетеро- или гомозиготном состоянии в группе пациентов или лиц, имевших осложнения ВТ,  $N_2$  – число лиц с нормальным генотипом в контрольной группе или среди больных с неосложненным ВТ,  $N_3$  – число больных ВТ или лиц, имевших осложнения ВТ, с нормальным генотипом,  $N_4$  – число носителей мутации С677Т МТГФР в гетеро- или гомозиготном состоянии среди новорожденных или в группе пациентов с неосложненным ВТ. Носительство мутации считалось фактором риска тромбообразования или возникновения осложнений ВТ в случае, если величина OR была больше единицы [16].

Уровень оГЦ в плазме крови, превышающий 15 мкмоль/л, считали патологическим и определяли данное состояние как гипергомоцистеинемию. Концентрацию оГЦ более 15, но менее 30 мкмоль/л расценивали как умеренную гипергомоцистеинемию. Уровень оГЦ выше 30 мкмоль/л рассматривали как гипергомоцистеинемию средней степени [5, 8]. В связи с необходимостью контролировать влияние известных факторов гипергомоцистеинемии (в частности возраст и пол пациента), оценка риска развития осложнений ВТ, обусловленного повышением концентрации оГЦ в плазме крови, проводилась путем вычисления величины OR и 95% CI методом логистической регрессии. Повышение уровня оГЦ считалось фактором риска возникновения осложнений ВТ, если величина OR статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышала единицу.

**Результаты и обсуждение**

Из 344 обследованных новорожденных 35 являлись носителями мутации С677Т гена МТГФР в гомозиготном и 165 – в гетерозиготном состоянии. Распространенность Т-аллеля в белорусской популяции составила 34,2% (95% CI 30,7–37,8). Установленные частоты нормального генотипа, гетеро- и гомозиготного носительства мутации С677Т гена МТГФР оказались равными – 41,9% (95% CI 36,8–47,1), 48,0% (95% CI 42,8–53,3), 10,2% (95% CI 7,4–13,9) соответственно (рис. 2).

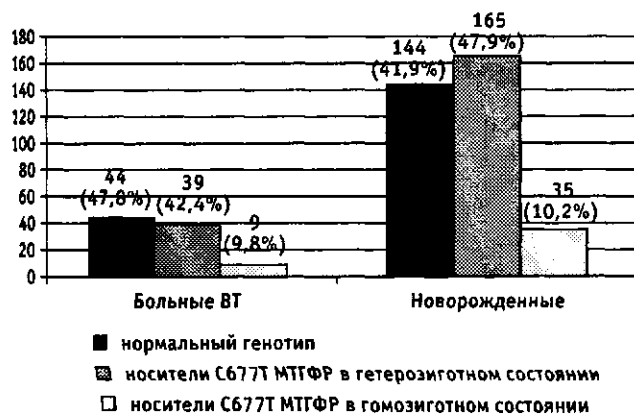


Рис. 2. Распределение генотипов С677Т гена МТГФР среди пациентов с ВТ и в популяции Беларуси

Распределение нормального и мутантных генотипов в популяции было близким вычисленному на основании закона Харди-Вайнберга (табл. 1). Соответствие экспериментально установленных популяционных частот мутации равновесию Харди-Вайнберга согласуется с результатами, полученным другими исследователями, и свидетельствует о том, что носительство мутантного аллеля не является значительным фактором риска, нарушающим внутриутробное развитие и увеличивающим перинатальную смертность в популяции [17].

Таблица 1

Сравнение ожидаемых и наблюдаемых чисел генотипов полиморфизма С677Т гена МТГФР в популяции Беларуси

Генотип	Ожидаемое число носителей	Фактическое число носителей	$\chi^2$ , Df = 2	p
СС	148,9	144	1,5	1,5
СТ	154,8	165		
ТТ	40,2	35		

В европейских странах распространенность носительства мутации С677Т гена МТГФР в гомозиготном состоянии увеличивается в южном направлении: от наименьшей (4–7%) в северных странах, таких как Финляндия и Нидерланды, к средней (10–12%) в Центральной Европе (Франция, Венгрия) и высокой (20–26%) на юге Италии. В России частота этого генотипа относительно невысока: 7% в популяции Москвы и 8,4% в Санкт-Петербурге [6, 18]. В Беларуси в силу ее географического положения и исторических связей следовало ожидать умеренной распространенности мутантного аллеля, что и было подтверждено нашими исследованиями.

В группе из 92 больных ВТ различной локализации 39 пациентов оказались гетеро- и 9 гомозиготными носителями мутации С677Т гена МТГФР. Таким образом, частоты гетеро- и гомозиготного мутантных генотипов среди больных составили 42,4% (95% CI 32,8–52,59) и 9,8% (95% CI 5,2–17,6) соответственно (рис. 2). Частота Т-аллеля в группе пациентов оказалась равной 30,98 (95% CI 24,7–37,99) и не отличалась существенно от популяци-

онной. Носительство мутации ни в гетеро-, ни в гомозиготном состоянии не сопровождалось сколько-нибудь значительным увеличением риска тромбообразования. В случае гетерозиготного носительства С677Т МТГФР величина OR составила 0,77 (95% CI 0,48–1,26) и 0,84 (95% CI 0,38–1,89) при гомозиготном носительстве мутантного аллеля.

Вместе с тем, нами было отмечено накопление Т-аллеля в группе больных с осложнениями тромбофлебита нижних вен, такими как ТЭЛА и ПТФС. Частота носительства Т-аллеля в группе пациентов, имевших указанные осложнения, была выше таковой у пациентов с неосложненными тромбозами: соответственно 38,2% (95% CI 27,6–50,1) и 25,0% (95% CI 17,8–33,9). Распределение генотипов С677Т МТГФР у больных с осложненным и неосложненным течением ВТ представлено на рисунке 3.

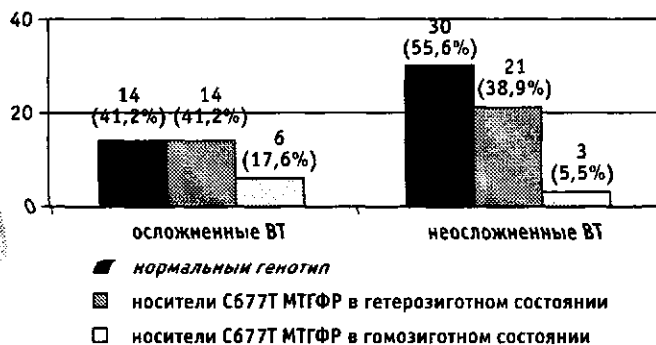


Рис. 3. Распределение генотипов С677Т гена МТГФР среди пациентов с осложненными и неосложненными ВТ ног

Носительство мутации С677Т МТГФР ассоциировалось с увеличением риска развития осложнений ВТ в 1,4 раза (OR 1,4 95% CI 0,6–3,6) в случае гетерозиготного и в 4,3 раза (OR 4,3 95% CI 0,9–19,7) при гомозиготном носительстве мутации. При этом наличие Т-аллеля С677Т МТГФР в значительной степени увеличивало угрозу ТЭЛА (OR 3,4 95% CI 1,5–7,5), но не ПТФС (OR 0,9 95% CI 0,4–2,3).

Мы определили уровень оГЦ в плазме крови у 39 больных ВТ с известным генотипом. Показатели концентрации оГЦ в этой группе характеризовались значительной вариабельностью и колебались в пределах 4,5–50,6 мкмоль/л. Средний уровень оГЦ составил 15,7 ± 2,87 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия умеренной и средней степени была выявлена у 15 больных (38,46% 95% CI 24,89–54,1). Мы отметили определенные различия между средними значениями уровня оГЦ у пациентов с различными вариантами генотипов (рис. 4).

Как и ожидалось, средняя концентрация оГЦ была выше у пациентов – гомозиготных носителей мутации. В этой группе средний уровень оГЦ составил 22,2 ± 1,8 мкмоль/л. У лиц с нормальным генотипом и носителей С677Т МТГФР в гетерозиготном состоянии средняя концентрация оГЦ в плазме крови оказалась равной 15,4 ± 2,8 и 15,0 ± 5,4 мкмоль/л соответственно. Сходные результаты были получены и российскими исследователями. Так, по данным Шмельовой В.М. (2000) средние значения уровня оГЦ в плазме крови у больных ВТ составили 27,65 ± 4,92, 14,44 ± 0,79 и 13,21 ± 0,74 у носителей мутации С677Т МТГФР в гомозиготном, гетерозиготном состоянии и у лиц с нормальным генотипом соответственно [18].

В настоящем исследовании высокие уровни оГЦ наблюдались как у гомозиготных и гетерозиготных носителей мутантного аллеля, так и у лиц с нормальным генотипом, что в сочетании с крайней вариабельностью концентрации оГЦ среди обследованных свидетельствует о том, что уровень оГЦ в крови в значительной степени зависит от внешних факторов.

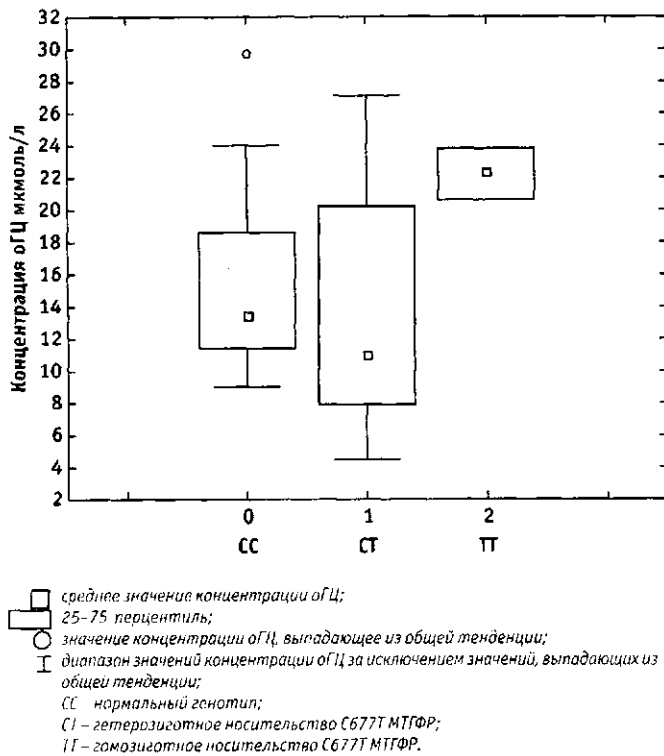


Рис. 4. Концентрация оГЦ в плазме больных ВТ с различными вариантами генотипа С677Т МТГФР

Вместе с тем, наличие мутации С677Т МТГФР в гомозиготном состоянии, по-видимому, существенно уменьшает устойчивость организма к развитию гипергомоцистеинемии при неблагоприятных внешних воздействиях. Согласно данным литературы концентрация фолиевой кислоты и рибофлавина влияет на активность МТГФР и уровень оГЦ в плазме крови [19]. Производное рибофлавина – флаavin аденин динуклеотид (ФАД) является ко-фактором фермента. Связывание ФАД с МТГФР является существенным фактором сохранения активности фермента. Производные фолиевой кислоты препятствуют потере ферментом ФАД, что способствует поддержанию активности МТГФР [20]. Мутация С677Т приводит к нарушению аминокислотной последовательности в сайте связывания фолата молекулы МТГФР, вследствие чего снижение активности фермента и повышение уровня оГЦ в крови у гомозиготных носителей мутации С677Т при недостаточном поступлении фолиевой кислоты и рибофлавина оказывается более выраженным,

Таблица 2

Критерии диагностической пригодности теста на носительство мутации С677Т гена МТГФР [21]

Критерий	Носительство Т-аллеля и выявление лиц с повышенным уровнем оГЦ
Диагностическая чувствительность	60%
Диагностическая специфичность	50%
Отношение правдоподобия положительного результата исследования	1,2
Отношение правдоподобия отрицательного результата исследования	0,8
Прогностическая ценность положительного теста	42,9%
Прогностическая ценность отрицательного теста	66,7%
Прогностическая ценность теста	55%

чем у лиц с нормальным генотипом или гетерозиготных носителей мутантного аллеля [19]. Следовательно, носительство С677Т МТГФР в гомозиготном состоянии можно рассматривать как фактор риска развития гипергомоцистеинемии. Однако ни чувствительность, ни специфичность, ни другие диагностические характеристики теста на носительство мутации С677Т в гене МТГФР в отношении выявления лиц с повышенным уровнем оГЦ не являются удовлетворительными (табл. 2).

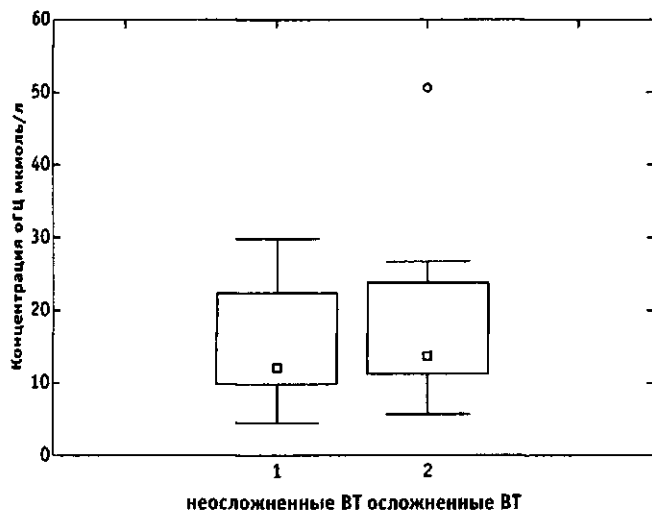
Тестирование населения на носительство С677Т МТГФР с целью формирования групп риска развития гипергомоцистеинемии не является целесообразным. Вместе с тем, для коррекции уровня оГЦ у гомозиготных носителей С677Т МТГФР необходимо использовать большие дозы фолиевой кислоты, нежели у лиц с нормальным генотипом [5]. Таким образом, диагностика носительства мутантного аллеля у лиц с установленной гипергомоцистеинемией действительно может оказаться полезной как для уточнения причины повышения концентрации оГЦ в крови, так и для выбора оптимального режима терапии.

Нам не удалось обнаружить связь между носительством мутации С677Т в гене МТГФР и риском тромбообразования. Распространенность мутантного аллеля группе больных ВТ и в популяции новорожденных Беларуси была практически одинакова (рис. 2). Многие исследователи в России и европейских странах [13, 22, 23] также не смогли доказать, что носительство С677Т МТГФР увеличивает риск развития ВТ. В частности, установленная Шейдиной А.М. [22] частота гомозиготного носительства С677Т МТГФР в группе больных ВТ была равна 10% и статистически достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе (8,4%). По данным De Stefano V. с соавт. [23] распространенность гомозиготного носительства С677Т МТГФР среди больных ВТ и здоровых лиц составили 13,9% и 13,7%, а величина OR, характеризующая риск тромбообразования, сопряженный с гомозиготным носительством С677Т МТГФР, была равна 1,0 (95% CI 0,9–1,2). Вместе с тем в ряде работ было показано, что в определенных условиях, например, при недостаточном поступлении витаминов группы В и фолиевой кислоты [12], при дефиците цистатионин-β-синтазы [24], носительство С677Т МТГФР может ассоциироваться с повышением риска возникновения ВТ. Повышение концентрации оГЦ является важным звеном патогенеза ВТ у носителей С677Т МТГФР [24]. Однако уровень оГЦ зависит от многих обстоятельств: пола, возраста, диеты и прочих [8]. По-видимому, роль мутации С677Т гена МТГФР в развитии ВТ модулируется множеством различных факторов, которые могут оказывать влияние на концентрацию оГЦ в крови. Вероятно, мутация С677Т гена МТГФР является не самостоятельной причиной увеличения риска развития ВТ, а предрасполагающим фактором, усугубляющим негативное влияние средовых и генетических факторов риска тромбообразования [12, 22, 24].

В нашем исследовании носительство С677Т МТГФР существенно увеличивало риск возникновения осложнений ВТ, в частности, ТЭЛА. Однако, показатели концентрации оГЦ в плазме крови у лиц с осложненным и не осложненным течением тромбоза оказались равными  $18,1 \pm 8,5$  мкмоль/л и  $14,96 \pm 2,8$  мкмоль/л соответственно (рис. 5) и увеличение уровня оГЦ не сопровождалось достоверным увеличением риска осложнений ВТ (OR 1,05 95% CI 0,9–1,16,  $p = 0,2$ ).

Аналогичные результаты были получены некоторыми другими авторами. В частности Kluse I. с соавт. [25] отметили большую частоту гомозиготного носительства С677Т МТГФР в группе больных с идиопатической ТЭЛА по сравнению с пациентами, у которых диагноз ТЭЛА был исключен, но не обнаружили достоверных различий в концентрации оГЦ у гомозиготных носителей С677Т МТГФР и лиц с нормальным генотипом.

Как упоминалось выше, уровень оГЦ модифицируется многими внешними факторами. Постельный режим, изменение при-



□ среднее значение концентрации оГЦ;  
 □ 25-75 перцентиль;  
 ○ значение концентрации оГЦ, выпадающее из общей тенденции;  
 I диапазон значений концентрации оГЦ за исключением значений, выпадающих из общей тенденции.

Рис. 5. Концентрация оГЦ в плазме крови пациентов с осложненными и неосложненными VT ног

вичного режима питания, отсутствие курения, лекарственная терапия могут способствовать временному снижению концентрации оГЦ [8] в период пребывания больного в стационаре. По мнению Refsum H. с соавт. [8] однократного измерения концентрации оГЦ может быть недостаточно для того чтобы полностью исключить наличие нарушений метаболизма гомоцистеина, поэтому рекомендуется проводить повторное исследование уровня оГЦ в крови с интервалом 2–4 недели.

Полученные нами результаты ввиду небольшого числа наблюдений, невозможности измерения концентрации оГЦ у больных VT в динамике не позволяют однозначно отрицать влияние гипергомоцистеинемии на вероятность развития осложнений VT. Не исключено, что у части больных тромбозом легочной артерии в нашем исследовании не было обнаружено повышения концентрации оГЦ из-за невозможности измерения уровня оГЦ до начала лечения и после возвращения к привычному образу жизни.

Проведенные нами исследования демонстрируют, что тестирование здоровых лиц с целью формирования групп риска развития VT не является обоснованным. В связи с тем, что гомозиготное носительство мутации С677Т в гене МТФР предрасполагает к повышению концентрации оГЦ в крови и является фактором риска развития ТЭЛА, установление носительства мутации у больных VT может быть полезным для определения категории пациентов, нуждающихся в специфической терапии, в частности, в назначении фолиевой кислоты и витаминов группы В с целью профилактики нарушений метаболизма гомоцистеина.

### Выводы

Мутация С677Т гена МТФР является распространенной генетической аномалией у населения Республики Беларусь, существенно отличной в этом отношении от популяций стран Центральной и Восточной Европы. Носительство мутации ни в гетеро-, ни в гомозиготном состоянии не является непосредственным фактором риска развития VT, однако ассоциируется с повышенным уровнем оГЦ в плазме крови у гомозиготных носителей и существенным риском развития осложнений VT. Диагностика носительства мутантного аллеля у лиц с установ-

ленной гипергомоцистеинемией может оказаться полезной для уточнения причины повышения концентрации оГЦ в крови. Идентификация носительства С677Т гена МТФР у больных VT позволяет выявить категорию пациентов подверженных риску возникновения гипергомоцистеинемии и тромбозом легочной артерии, нуждающихся в специфической терапии, в частности, в назначении фолиевой кислоты и витаминов группы В с целью профилактики нарушений метаболизма гомоцистеина. Вместе с тем, широкое использование теста на носительство мутации в алгоритмах обследования здоровых лиц нецелесообразно.

### Литература

- Mudd S.H., Scriver C.R. et al. Disorders of transsulfuration. The metabolic and molecular bases of inherited disease / Under redaction of C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, N.Y., 1995. Vol. 1. P. 1219–1314.
- Kang S.S. et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylentetrahydrofolate reductase // Am. J. Hum. Genet. 1988. Vol. 43, N 4. P. 414–421.
- Frosst P. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylentetrahydrofolate reductase // Nat. Genet. 1995. Vol. 10, N 1. P. 111–113.
- Fonseca V. et al. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis // Endocrine reviews. 1999. Vol. 20, N 5. P. 738–759.
- Lee R. et al. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // Hematology/Oncology clinics of North America. 2003. Vol. 17, N 1. P. 85–102.
- Wilcken B. et al. Geographical and ethnic variation of the 677 C>T allele of 5,10 methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide // J. Med. Genetics. 2003. Vol. 40. P. 619–625.
- Макацария А.И., Бицкозе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике // М.: Триудо-Х, 2003. 903 с.
- Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M. et al. Fact and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion // Clinical Chemistry. 2004. Vol. 50, N 1. P. 3–32.
- Wald D.S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // B. M. J. 2002. Vol. 325. P. 1702–1706.
- van der Put N.M. et al. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview // Exp. Biol. Med. 2001. Vol. 226. P. 243–270.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis // Thromb. Haemost. 1999. Vol. 81. P. 165–176.
- Voelckel B. et al. Genetic determinants of arterial thrombosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24. P. 216–229.
- Brattstrom L. et al. Common methylentetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 2520–2526.
- Калькулятор доверительных интервалов. Свердловское региональное отделение Межрегионального общества специалистов доказательной медицины // www.akb1.ru/~osdm/research.php?topic=1\_1&level=1
- Torben B.L. et al. The Arg506Gln mutation (FV Leiden) among a cohort of 4188 unselected danish newborns // Thrombosis research. 1998. Vol. 89. P. 211–215.
- Бабич П.Н. и др. Применение современных статистических исследований в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Украинский медицинский журнал. 2005. № 2. С. 113–119.
- Conroy J.M. et al. The allele frequency of mutations in four genes that confer enhanced susceptibility to venous thromboembolism in an unselected group of New York state newborns // Thrombosis research. 2000. P. 317–324.
- Шмелёва В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. № 4. С. 4.
- Jacques P.F. et al. The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the framingham offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylentetrahydrofolate reductase gene // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 283–288.
- Guenther B.D. et al. The structure and properties of methylentetrahydrofolate reductase from Escherichia coli suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia // Nat. Struct. Biol. 1999. Vol. 6. P. 359–365.
- Основы доказательной медицины // www.emh.org.ua/clinical/epidemiology/testing.html.
- Шейдина А.М. Молекулярно-генетические основы наследственной предрасположенности к варикозному расширению вен и тромботическим осложнениям: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 19 с.
- De Stefano V. et al. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications // Haematologica. 2002. Vol. 87. P. 1095–1108.
- Kluijtmans L.A.J. et al. Homozygous cystathionine-synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylentetrahydrofolate reductase in the risk of venous thrombosis // Blood. 1998. Vol. 91, N 6. P. 2015–2018.
- Kruse L. et al. Frequency of thrombophilia-related genetic variations in patients with idiopathic pulmonary embolism in an urban emergency department // Clin. Chem. 2006. Vol. 52. P. 1026–1032.