

ЛИТЕРАТУРА

1. Attribution style as a factor in psychosis and symptom resolution / R. Mizrahi [et al.] // Schizophr. Res. — 2008. — Vol. 104, № 1–3. — P. 220–227.
2. Social cognition in patients with schizophrenia, their unaffected first degree relatives and healthy controls. Comparison between groups and analysis of associated clinical and sociodemographic variables / J. T. Rodriguez Sosa [et al.] // Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. — 2013. — Vol. 6, № 4. — P. 160–167.
3. Kurtz, M. M. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research / M. M. Kurtz, C. L. Richardson // Schizophr. Bull. — 2012. — Vol. 38, № 5. — P. 1092–1104.
4. The ambiguous intentions hostility questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia / D. R. Combs [et al.] // Cogn. Neuropsychiatry. — 2007. — Vol. 12, № 2. — P. 128–143.

УДК 616.14-002-08:575

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОФИЛИЙ

Ходулева С. А.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Тромбофилия — хроническое состояние, характеризующееся риском развития тромботических осложнений. Тромбофилии существенно отличаются по этиологии, патогенетическим механизмам, клиническим проявлениям и подразделяются на первичные, или врожденные, и вторичные, т. е. приобретенные на фоне основного заболевания. Дополнительными факторами риска тромбозов при тромбофилии являются: оперативные вмешательства, протезирование сосудов и клапанов сердца, тяжелые травмы с переломом костей, длительная иммобилизация, злокачественные новообразования, беременность с развитием гестозов, роды, прием оральных контрацептивов.

Клиническими проявлениями тромбофилии могут быть: венозные и артериальные тромбозы, вторичные нарушения мозгового кровообращения, инфаркты миокарда у лиц молодого возраста. Кроме того, тромбофилия может быть причиной развития тромбоэмболических осложнений во время беременности и родов. Так, среди причин материнской смертности тромбоэмболические осложнения достигают 25 %. При этом, общая частота тромботических осложнений во время беременности составляет 1 на 1200 беременностей [1, 2].

Наличие у женщины тромбофилии неблагоприятно не только в отношении тромботических осложнений, но и в развитии акушерских осложнений, таких как невынашивание беременности, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода. Накопленные клинические данные и результаты многих исследований позволяют выделить тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности. Согласно результатам ряда исследований, тромбофилия выявлена в 60–100 % случаев при акушерской патологии [1].

Среди возможных причин развития тромбофилии особого внимания заслуживают антифосфолипидный синдром (АФС), как вариант приобретенной тромбофилии, и генетически детерминированные (наследственные) тромбофилии. В настоящее время наибольший интерес по риску развития тромботических осложнений представляют: мутация гена FV (Лейденская мутация) и мутация гена протромбина FII G20210A. Доказано, что мутация гена FV ведет к высокому риску (в 2 раза) привычного невынашивания беременности, а риск поздних репродуктивных потерь возрастает в 7 раз [3]. Роль мутаций других генов наследственной тромбофилии на развитие тромботических осложнений дискутируется и изучается.

Цель

Определение характера полиморфизма генов наследственной тромбофилии у пациентов с тромботическими осложнениями и у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 70 пациентов в возрасте от 18 лет до 51 года. Средний возраст составил 33,4 года. В группе обследуемых пациентов были 7 (10 %) мужчин и 63 (90 %) женщины. Клинические проявления в виде тромботических осложнений в группе наблюдения составили 18,6 % (13 пациентов). Из них — 5 (48,5 %) мужчин и 8 (61,5 %) женщин. Наблюдались: рецидивирующие тромбозы — илеофemorальные (30 %), тромбоэмболия легочной артерии (40 %), тромбоз лучевой артерии (7 %) и вторичные нарушения мозгового кровообращения (23 %). В группе обследуемых женщин 77,8 % — с привычным невынашиванием беременности (потери плода в сроках от 5 до 12 недель). Количество эпизодов потери плода составили от 3 до 15. С целью исключения наследственной тромбофилии обследовались также женщины с бесплодием и неудачными попытками экстракорпорального оплодо-

творения в анамнезе. Всего женщины с бесплодием составили 9,5 %. Из группы наблюдения 4 пациента были обследованы как родственники пациентов с гетерозиготной мутацией фактора Лейдена.

Для оценки параметров первичного и вторичного гемостаза всем пациентам назначалась гемостазиограмма: активированное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, фибриноген, антитромбин-III, D-димеры, агрегатограмма.

В целях исключения АФС учитывались результаты исследований антител классов IgG и IgM к кардиолипину, к гликопротеину определялся уровень волчаночного антикоагулянта. В план лабораторного исследования были включены также: уровень гомоцистеина; общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов; стандартные биохимические показатели крови.

У всех пациентов анализировали результаты молекулярно-генетического тестирования четырех основных факторов, ассоциированных с предрасположенностью к тромботическим осложнениям: FV:R506Q (G1691A), FII:G20210A, MTHFR (C677T) и PAI1 (5G/4G) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследования проводились на базе лаборатории молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Результаты исследования и их обсуждение

Среди четырех исследуемых генов, ассоциированных с предрасположенностью к тромботическим осложнениям, в группе наблюдения чаще всего определялся полиморфизм C677T гена MTHFR — 53 %, при этом, в 12,9 % — гомозиготный полиморфизм T677T и в 40 % гетерозиготный полиморфизм C677→T. Следует отметить, что только у двух пациенток полиморфизм C677T гена MTHFR сопровождался гипергомоцистеинемией. Полиморфизм 4G/4G гена PAI-1 выявлен в 37,1% наблюдений. Гетерозиготная Лейденская мутация и гетерозигота гена протромбина G20210A отмечены соответственно у 17,1 и 4,3 % пациентов. Обе мутации чаще других сопровождалась тромботическими осложнениями.

У женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе полиморфизм исследуемых генов выявлен в 94,5 % случаев. Однако отсутствие исследуемых мутаций у женщин с привычной потерей плода не исключает наличия у них наследственной тромбофилии, ассоциированной с другими генетическими факторами.

У женщин с бесплодием и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в 33 % случаев как возможная причина расценена гетерозиготная Лейденская мутация. В литературе имеются сообщения о влиянии Лейденской мутации и мутации гена протромбина на репродуктивную функцию у женщин, в то время как другие мутации генов наследственной тромбофилии не рассматривают в настоящий момент как причину бесплодия [2].

Не выявлено полиморфизма исследуемых генов у 20 % пациентов из группы наблюдения. При этом следует отметить, что из них у 5 (7 %) пациентов диагностирован АФС, у 2 (2,9 %) пациентов — гипергомоцистеинемия. Таким образом, по результатам проведенных исследований, генетических и приобретенных факторов риска, ассоциированных с повышенным тромбообразованием не выявлено у 10,1 % пациентов. Однако, и у этих пациентов нельзя однозначно исключить тромбофилию, так как она может быть обусловлена другими факторами: дефицитом протеинов С или S, мутациями других тромбофилических генов. Так, например, у двух пациентов гипергомоцистеинемия не сочеталась с полиморфизмом гена MTHFR (C677T), что позволяет предположить наличие мутаций других генов, ответственных за фолатный цикл.

Комбинированный полиморфизм (2–3 полиморфизма одновременно) генов, ассоциированных с риском тромботических осложнений выявлен у 27 % пациентов. Чаще всего зарегистрирована комбинация в виде гетерозиготного полиморфизма C677→T гена MTHFR и гомозиготного полиморфизма 4G/4G гена PAI-1 — 12,8 %. Лейденская гетерозиготная мутация у 7,1 % пациентов сочеталась с полиморфизмом C677→T гена MTHFR. Сочетание гомозиготного полиморфизма T677T гена MTHFR и гомозиготного полиморфизма 4G/4G гена PAI-1 выявлено в 2,9 % случаев. У одной пациентки с бесплодием отмечено крайне не благоприятное сочетание мутаций генов наследственной тромбофилии: гетерозиготы генов FV и FII в сочетании с гомозиготным полиморфизмом 4G/4G гена PAI-1. Тем не менее, кроме бесплодия, у данной пациентки других клинических проявлений тромбофилии не отмечено.

Выявлена клиническая манифестация в виде илеофemorального тромбоза с последующим развитием тромбэмболии легочной артерии при сочетанной гетерозиготной Лейденской мутации и полиморфизма 4G/4G гена PAI-1 у пациента 18 лет. При этом, у отца и старшего брата диагностирована гетерозиготная Лейденская мутация без каких либо клинических проявлений, что позволяет предполагать о неблагоприятном влиянии гомозиготного полиморфизма гена PAI-1 (4G/4G) в дополнение к гетерозиготной Лейденской мутации.

Выводы

Из исследуемых четырех генетических факторов, ассоциированных с предрасположенностью к тромботическим осложнениям, чаще всего выявлялся гомозиготный полиморфизм 4G/4G гена PAI-1 (37,1 %) и гетерозиготная мутация фактора Лейдена (17,1 %).

У женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе полиморфизм генов, ассоциированных с тромбогенным риском выявился в 94,5 % случаев.

В связи с высоким риском акушерских и тромботических осложнений всем женщинам с привычным невынашиванием беременности в анамнезе должно быть выполнено обследование на наличие основных генетических факторов, ассоциированных с риском тромботических осложнений: мутации генов FV, FII G20210A, MTHFR (C677T), и гена PAI-1 (4G/4G).

Выбор индивидуализированной антитромботической и антиагрегантной терапии должен проводиться с учетом варианта полиморфизма генов наследственной тромбофилии, показателей гемостазиограммы и конкретной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайнуллина, М. С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М. С. Зайнуллина // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13, № 1. — С. 73–82.
2. Россоха, З. И. Диагностика и лечение наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике / З. И. Россоха, С. П. Кирьяченко, Н. Г. Горovenko // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2014. — № 6 (81). — С. 5–13.
3. Baglin, T. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia / T. Baglin, E. Gray, M. Greaves // British Journal of Haematology. — 2010. — Vol. 149, Is. 2. — P. 209–220.
4. Middeldorp, S. Evidence-based approach to thrombophilia testing / S. Middeldorp // J Thromb Thrombolysis. — 2011. — Vol. 31(3). — P. 275–281.
5. Stefano, V. D. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and working groups / V. D. Stefano // Thrombosis and Haemostasis. — 2013. — Vol. 110, № 4. — P. 697–705.

УДК 618.19-006.6-085.849.19

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хоров А. О.

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической патологии во всем мире и в Республике Беларусь [1]. Следует выделить проблему лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (МРМЖ), относящимся к IIВ–III (T2-4N0-3M0) стадии заболевания.

Цель

Повысить эффективность лечения пациенток, страдающих раком молочной железы (IIВ–III стадий), путем включения в комплексное лечение низкоинтенсивного лазерного излучения.

Материал и методы исследования

В исследование включены 105 пациенток, страдающих первичным РМЖ (IIВ–III стадий). Основную группу составили 53 пациентки, которым проводилось лечение с применением неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) (CAF) и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). В группу сравнения были включены 52 пациентки, получившие на предоперационном этапе НПХТ (CAF). Непосредственные результаты лечения оценивались по критериям ВОЗ. В процессе лечения регистрировали вид, частоту и степень тяжести побочных эффектов химиотерапии в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Пациенткам, входящим в основную группу, при каждом курсе НПХТ дополнительно через 1 час после введения химиопрепаратов проводилась процедура ВЛОК, затем в последующие 4 дня ежедневно выполнялось еще по одному сеансу ВЛОК (всего 5 процедур на каждый курс полихимиотерапии). Пациентки группы сравнения получали только НПХТ.

ВЛОК проводили по стандартной методике серийным отечественным аппаратом для лазеротерапии «Люзар-МП» (полупроводниковый лазер красной области спектра, рабочая длина волны излучения $0,67 \pm 0,02$ мкм, режим излучения — непрерывный, мощность излучения на выходе световода — 2 мВт).

Оценку морфологических параметров опухоли проводили по стандартным методикам на световом оптическом микроскопе «Carl Zeiss» Axiostar Plus при увеличении 100, 200, 400 и 600. Величину посттерапевтического индекса (ПТИ) оценивали по методике Г. А. Лавниковой. Иммуногистохимические исследования опухолей после операции выполнены в основной группе в 44 случаях и в группе сравнения — в 39 по стандартным методикам с определением эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов опухоли, HER-2/neu, p53, Ki-67, Vcl-2.