

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ ТРОМБОФИЛИЙ В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Момот А.П., Яковлев
В.В., Рожкова О.В., Поженко Е.В.

Главное Управление Алтайского края по здравоохранению и
фармацевтической деятельности,

Комитет по делам здравоохранения администрации г. Барнаула,
Алтайский филиал Учреждения Российской академии медицинских наук

Гематологического научного центра РАМН,

ЦНИЛ ГОУ ВПО АГМУ Росздрава,

ГУЗ «Краевой перинатальный центр клинический»,

Роддом № 2 г. Барнаула,

Городской центр планирования семьи и репродукции,

г. Барнаул

Достаточно хорошо известна роль генетически обусловленных тромбофилий или состояний, при которых имеется врожденная склонность к раннему возникновению и рецидивированию тромбозов. Причем реализация клинически значимого события – возникновения тромбоза, происходит, как правило, при наличии или появлении дополнительных факторов риска, важным из которых является наступление беременности [1,4,5,7]. Риск различных тромботических осложнений повышен в период беременности вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма, что, вероятно, отражает эволюционное приспособление к уменьшению кровопотери в родах после отделения плаценты [10,11]. Вследствие того что полноценное плацентарное кровообращение зависит от сбалансированного соотношения прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, наследственные тромбофилии могут приводить не только к развитию тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, но и к различным плацентарным сосудистым осложнениям, следствием которых могут быть невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, гестоз [9,12]. Это послужило основанием для проведения скрининга у женщин группы высокого риска по развитию данных акушерских осложнений беременности, ряда известных вариантов тромботических мутаций и аллельных полиморфизмов.

Целью исследования явилась оценка значимости ряда известных генетических детерминант тромбофилий в развитии различных акушерских осложнений.

Материалы и методы исследования: был проведен ретроспективный анализ 194 индивидуальных карт беременных, историй родов (средний возраст $28,1 \pm 3,8$ года). Выборка женщин была неслучайной. Обследуемые наблюдались на специализированном приеме по невынашиванию беременности в Городском центре планирования семьи и репродукции (МУЗ Родильный дом № 2), имели отягощенный акушерский анамнез (две и более неразвивающихся беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды или антенатальную гибель плода) и на предгравидарном этапе получили полноценную подготовку с коррекцией имеющихся факторов риска. Пациентки прошли анкетирование по разработанному нами алгоритму, что позволило провести учет клинико-анамнестических данных и лабораторного обследования. В исследование не были включены пациентки с антифосфолипидным синдромом. Все пациентки прошли генетическое тестирование полимеразной цепной реакцией на носительство мутации фактор V Лейден [Arg506Gln], мутации протромбина [20210 G/A], полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолат-редуктазу – МТГФР [Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI- I) [-675 5G/4G], проведенное в г. Барнауле компанией «ДНК-диагностика» (к.м.н. Селиванов Евгений Владимирович) и иммунологической лабораторией Алтайского краевого диагностического центра (заведующий И.А. Карбышев).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ Statistica 6.0 А (А.Е. Платонов, 2000; В. Боровиков, 2003). Результаты исследования были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия χ^2 (кси-квадрат), критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и параметрические методы сравнения средних величин и относительных показателей с применением критерия Стьюдента (t).

Результаты: по результатам генетического тестирования были выделены 2 группы: основную группу составили 128 женщин (66,0%), носителей определяемых генетических детерминант тромбофилий. В контрольную группу вошли 66 обследуемых (34,0%) с нормозиготным носительством тестируемых аллельных генов.

В основной группе встречаемость единичной генетической аномалии выявлена в 64,1% случаев, причем наиболее высокая частота гетерозиготного носительства отмечена по полиморфизму PAI-I (26,6%).

Гетерозиготный вариант носительства патологического гена протромбина определен в 14,8%, полиморфизма МТГФР – в 13,3%, а гена мутации фактор V Лейден – в 6,3%. Выявляемость гомозигот была невелика и составила в гене фактора V Лейден 0,8% и 2,3% по PAI-I. Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у женщин основной группы в 35,9%. Комбинация двух генных дефектов выявлена у 28,1% обследованных: полиморфизм генов протромбина и мутация фактор V Лейден в 8,6% случаев, МТГФР и PAI-I в 7,8%, мутация фактор V Лейден и PAI-I в 7,0% и в 3,9% наблюдение протромбин и PAI-I. Взаимодействие трех патологических аллелей генов выявлена у 7,8% обследованных, причем в комбинации полиморфизма генов протромбина, МТГФР и PAI-I в 3,1% случаев; протромбина, PAI-I и фактор V Лейден в 3,9% наблюдений и PAI-I, фактор V Лейден и МТГФР в 0,8%. Таким образом, в основной группе нами найдены мультигенные формы тромбофилий в ассоциации с PAI-I в 27,3% наблюдений.

Анализ течения беременности в основной и контрольной группах показал, что беременность осложнилась развитием фетоплацентарной недостаточности с развитием синдрома задержки развития плода у 11 (8,6%) женщин основной, при отсутствии данного осложнения у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Гестоз наблюдался у 16 (12,5%) носителей генетических детерминант тромбофилий и лишь у 3 (4,6%) с нормозиготным типом наследования по определяемым тромбогенным ДНК-полиморфизмам ($p < 0,05$). В связи с тем, что одним из патогенетических механизмов, приводящих к развитию и фетоплацентарной недостаточности, и гестоза, является нарушение плодово-плацентарного кровотока, большой интерес представило изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием данных осложнений беременности.

В большинстве случаев формирование фетоплацентарной недостаточности и развитие гестоза ассоциировано с носительством полиморфизма PAI-I, в одиночной или мультигенной форме (63,6% и 56,3% соответственно). В группе пациенток, течение беременности которых осложнилось развитием гестоза, было определено гетерозиготное носительство мутации фактор V Лейден в 12,5%. При более глубоком анализе течения беременности в основной группе выявлено, что у 5 (5,5%) пациенток развитию гестоза предшествовало формирование первичной фетоплацентарной недостаточности. Все пациентки являлись носителями межгенной формы тромбофилии (одиночные и двойные ассоциации с PAI-I).

Еще одной интересной характеристикой обследованных лиц основной группы явилась частота наступления преждевременных родов при физиологически протекающей беременности – 3,9% (5 случаев), при отсутствии таковых в контрольной группе ($p < 0,05$). Анализ ассоциации указанного осложнения с носительством тромбогенных ДНК-полиморфизмов показал, что в одном случае (20,0%) пациентка являлась гетерозиготным носителем одиночной генетической аномалии по PAI-I, а в остальных 4-х наблюдениях (80%) нами определено двойное или тройное ген-генное взаимодействие с PAI-I.

Частота экстренного оперативного родоразрешения в основной группе составила 14,0% ($n=18$), причем в 25,0% случаев показанием послужила декомпенсация фетоплацентарного комплекса, в 18,8% – гестоз, не поддающийся медикаментозному лечению и у 56,2% пациенток – аномалии родовой деятельности. В контрольной группе оперативного родоразрешения по экстренным показаниям не проводилось ($p < 0,01$).

Аntenатальных потерь в исследуемых группах не было.

Выводы: в наших исследованиях показана важнейшая роль генетических детерминант тромбофилий в развитии осложнений беременности. Ассоциация носительства полиморфизма PAI-I с формированием фетоплацентарной недостаточности, развитием гестоза и недонашивания беременности является показанием для расширения выявления тромбофилических маркеров у женщин соответствующих групп риска на предгравидарном этапе. Мы считаем, что проведение вышеуказанных исследований принципиально необходимо для назначения профилактического лечения и рациональной акушерской тактики, уменьшающих число осложнений беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А. и др. Тромбофилии в акушерской практике.- под редакцией Э.К. Айламазяна. - СПб.: Изд-во Н-Л ООО, 2005.- 41 С.
2. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частота мутации в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5, 10-метиленгидрофолатредуктазы (C677T) у русских. // Медицинская генетика, 2006. - № 5(7). - С. 27-29.
3. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоза: автореф. дис. докт. биол. наук / С.И. Капустин. – СПб.: 2007. – 41 С.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромбофилическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904 С.

5. Никитина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры невынашивания беременности и плацентарной недостаточности: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.А. Никитина. – Москва: 2007. – 24 С.

6. Озолиня Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. и др. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691 A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) среди беременных московской популяции и их связь с патогенезом. // Тромбоз, гемостаз и реология, 2001.- № 1(5). - С. 47-53.

7. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордянец И.М. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004.- 393 С.

8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х, 2002.- 304 С.

9. Grandone E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. // Best Practice & Research Clin. Haematol., 2003. – V.16.- №. 2. – P.321-332.

10. Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. // Lancet., 1999. - V. 353 – P.1258-1265.

11. Lackwood C.J., Inherited thrombophilias in prefnant patients: detection and treatment paradigm. // Obstetrics and Hynecology, 2002. - V. 99 – P. 333-341.

12. Undas A., Williams E.B., Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. // J. Biol. Chem., 2001. – V.276 – P. 4389-4397.