

# Алгоритм спостереження за жінками з генетично зумовленою схильністю до невиношування вагітності мультифакторної природи

**В.П. Міщенко, І.В. Руденко, О.В. Волченко, С.В. Лісковський**

Одеський національний медичний університет

Обстежено 279 вагітних із синдромом невиношування. Мутантні алелі ендотеліальної NO-синтази а/а, метилентетрагідрофолатредуктази С677Т+Т677Т, глутатіон-S-трансферази m1 0/0, N-ацетилтрансферази 2 S/S(S1+S2) визначені у 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% випадках. Запропонований алгоритм ведення жінок з поліморфізмом генів, що сприяють невиношуванню вагітності, полягає у плануванні вагітності, корекції метаболічних порушень за триместрами гестації, обстеженні та прогнозі здоров'я новонародженого, який складається на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень. У разі нормальних даних обстеження стан здоров'я новонародженої дитини і прогноз у подальшому житті є задовільними.

**Ключові слова:** алгоритм спостереження, генетично зумовлена схильність до невиношування вагітності.

Останніми роками доведено практичне значення генетичної схильності до невиношування вагітності [3, 4]. Відкрились новітні можливості лабораторної діагностики визначення алелей генів – кандидатів, що асоційовані з ризиком невиношування вагітності. Набула практичного значення молекулярна медицина, її профілактична спрямованість, що дає змогу прогнозувати виникнення невиношування вагітності задовго до запліднення [3].

Чутливість організму до дії агресивних факторів довкільля залежить від синтезу вазоактивних речовин, які контролює ендотеліальна синтаза (eNOS), порушення метаболізму фолатів у наслідок функціональної неспроможності метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), зміни активності ферментів II фази детоксикації (метаболізму) – системи детоксикації ксенобіотиків – глутатіон-S-трансферази (GSTm1) та N-ацетилтрансферази (NAT2) [1, 3, 4].

Наявність мутантних форм досліджуваних генів ферментів підтверджує спадкову схильність до виникнення невиношування, плацентарної дисфункції, яку можна розцінювати як мультифакторне захворювання – результат дії функціонально ослаблених варіантів (алель) множинних генів [3, 4].

У гені eNOS3 поліморфізм в 4-му інтроні представлений 2 алелями: 4b-алель, що містить 5 фрагментів, що повторюються, 4a – алель, в якому 4 повтори. У гомозигот по алелю 4a рівень нітратів і нітритів у крові достовірно нижче, ніж при алелі 4b. В останньому випадку швидкість продукції оксиду азоту ендотелієм судин швидша [5, 6].

Алель С677Т MTHFR – результат точкової мутації, в результаті якої аланін замінений на валін. При цьому нормальна алель – це алель С, мутантний алель – Т. Термолабільний варіант Т677Т MTHFR пов'язаний з порушенням фолатного метаболізму, результатом чого є гіпергомоцистеїнемія і тромбофілія [4, 5].

Мутантні алелі GST m1 та NAT2, які кодують відповідні ферменти II фази системи детоксикації, характеризуються низькою генетичною активністю і є феноменом генетичного поліморфізму ферментів, що метаболізують ксенобіотики [1–3].

Визначення мутантних алелей генів ферментів, що відповідають за стан ендотелію судин, фолатний метаболізм, II фази системи детоксикації і проявляються зниженням/відсутністю їх функціональної активності, потрібно для виявлення патогенетичного значення поліморфізму в плані розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням, що обґрунтовує мету нашого дослідження [2–4].

**Мета** дослідження полягала у визначенні алгоритму спостереження за вагітними з поліморфізмом генів ферментів ендотеліальної синтази, метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіон-S-трансферази та N-ацетилтрансферази, що асоційовані з невиношуванням вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебувало 279 вагітних віком від 20 до 33 років із синдромом невиношування, в яких проведено дослідження на наявність поліморфізму генів eNOS3, MTHFR, GSTm1, NAT2.

До уваги та для розрахунків брали сумарну частоту b/b алелі – нормальний варіант поліморфізму гена eNOS3 в гомозиготній формі і a/b алелі в гетерозиготній формі та a/a алелі – мутантний варіант поліморфізму в гомозиготній формі. Визначили сумарну частоту гетерозиготного та гомозиготного делеційного генотипу MTHFR (С677Т; Т677Т) та гомозиготного С677С, гомозиготні делеційні генотипи (0/0) та сумарну частоту гомозиготного (+/+) і гетерозиготного (+/-) генотипів гена ферменту GSTm1. Установлювали сумарну частоту гомозиготної алелі прискореного метаболізму NAT2\*4 (R/R) і гетерозиготної R/S та повільно ацетилюючих алелей (S/S) S1 і S2, пов'язаних з підвищенням ризику захворювань.

Методика заснована на дослідженні підготовлених препаратів ДНК з венозної крові вагітних у кількості 2–3 мл методом електрофорезу в агарозному гелі (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech) за допомогою градієнтного блоку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Icycler, Bio – Rad).

Загальноклінічне обстеження вагітним виконували згідно з відповідними протоколами МОЗ України.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні показники визначення частоти поліморфізму генів ферментів eNOS, MTHFR, GSTm1, NAT2 в обстежених жінок представлені в табл. 1.

Мутантні алелі eNOS3a/a, MTHFR С677Т+Т677Т, GSTm1 0/0, NAT2 S/S(S1+S2) визначались у 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% випадках (p<0,05).

Накопичення в організмі токсичних речовин, серед яких можуть бути збудники інфекцій, проявляється порушенням продукції NO в епітеліальних клітинах нирок, гладком'язових клітинах ендотелію, хоріоні, плаценті тощо. Поліморфізм eNOS3 сприяє тому, що процес вазоділятації змінюється на вазоконстрикцію. Спазм судин є одним з ланцюгів патогенетичного кола виникнення гіпоксії тканинного типу, порушення

Таблиця 1

**Результати визначення частоти поліморфізму генів ферментів eNOS3, MTHFR, GSTm1, NAT2 в обстежених жінок (n=279)**

Гени	Частота	
	Абс. число	%
eNOS3b/b+eNOS3b/a	36	12,9
eNOS3a/a	243	87,1*
MTHFR C677C	51	18,3
MTHFR C677T+T677T	227	81,7*
(GSTm1+/+) + (GSTm1+/0)	16	17,2
GSTm10/0	231	82,8*
NAT2 R/R+RS	42	15,1
NAT2 S/S(S1+S2)	237	84,9*

Примітка: \* – p<0,05 щодо норми.

кровотоку в судинах, тромбоемболії, що порушує процес імплантації, плацентарної та провокує переривання вагітності. Гіпергомоцистеїнемія пошкоджує ендотелій судин, стимулює тромбоемболію, виникнення плацентарної дисфункції, тромбофілічні стани, ендотеліальну дисфункцію, невиношування, відшарування плаценти.

Ендотеліальна дисфункція ускладнюється в разі поліморфізму MTHFR. Поліморфні алелі супроводжуються низьким вмістом фолієвої кислоти і ціанкобаламіну, що сприяє виникненню гомоцистеїнемії, тромбофілії, зниженого вмісту стероїдних гормонів.

Наявність в організмі поліморфних алелей генів ферментів детоксикації (метаболізму) (GSTm1, NAT2) порушує процеси метаболізму (десинхронізація між I, II, III фазами детоксикації). Накопичення в організмі недоокислених продуктів, токсикантів порушує окисно-відновні процеси, що може проявитись виникненням плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, антенатальною загибеллю плода, а отже, невиношуванням. Ферменти GST у високих концентраціях містяться в печінці, нирках, плаценті, відіграють ключову роль в деактивації продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). За наявності функціонально ослаблених алелей (варіантів) цих генів зростає ризик захворювань репродуктивної системи.

Нами запропоновано алгоритм ведення жінок з поліморфізмом генів, що сприяють невиношуванню вагітності, який складається з наступних етапів:

I. Планування вагітності.

II. Корекція метаболічних порушень за триместрами гестації.

III. Обстеження та складання прогнозу здоров'я новонародженого.

I. Планування вагітності включає передконцепційну підготовку – обстеження, що включає визначення соматичного та сімейного анамнезу щодо ризику тромбоемболії (тромботичного анамнезу – наявність у близьких родичів I–II покоління тромбозів, інфарктів, інсультів); визначення шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання каваю); медикаментозну корекцію метаболічних порушень.

II. Корекція метаболічних порушень за триместрами гестації наведена в табл. 2.

Алгоритм спостереження за вагітною з генетично зумовленою схильністю до невиношування вагітності додатково включає контроль вмісту прогестерону 1 раз на місяць та за індивідуальними показаннями; визначення вмісту фолієвої кислоти, ціанкобаламіну в крові за триместрами вагітності; визначення концентрації гомоцистеїну в разі низького вмісту фолієвої кислоти, вітаміну B12 та за індивідуальними показаннями: за наявності гіпергомоцистеїнемії – індивідуальна етіотропна терапія; контроль тромбоцитарної ланки гемостазу (число тромбоцитів, індукована агрегаційна активність тромбоцитів), плазмово-коагуляційної ланки гемостазу (час згортання крові, АЧТЧ, АЧР, фібриноген), визначення молекулярних маркерів тромбофілії (комплекс тромбін-антитромбін – ТАТ, Д-димер); контроль показників доплерівського картування судин пуповини та середньої мозкової артерії плода, плацентарних судин.

III. Прогноз здоров'я новонародженої дитини складається на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень: сімейний анамнез – ускладнений/неускладнений за материнською та батьківською лінією; антенатальний період – ускладнений/неускладнений; інтранатальний період – ускладнений/неускладнений; стан новонародженого, пупкового канатика, плаценти – норма/відхилення від норми; лабораторні показники – норма/ відхилення від норми; антенатальне інфікування – є/не має; генетична схильність – є/немає.

Дотримання алгоритму ведення вагітних з мутантними формами генів ферментів ендотеліальної синтази, метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіон-S-трансферази та N-ацетилтрансферази сприяє збереженню здоров'я матері та дитини.

**ВИСНОВКИ**

1. Визначення алгоритму ведення жінок з поліморфними алелями генів – кандидатів генетичної схильності до невиношування вагітності має практичне значення з метою проведення своєчасної профілактики.

2. Дотримання алгоритму сприятиме зниженню частоти та тяжкості гестаційних ускладнень.

3. Наявність поліморфізму алелей генів – кандидатів до невиношування вагітності в матері пояснює доцільність обстеження новонароджених щодо прогнозу здоров'я на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень з метою профілактики захворювань мультифакторної природи.

Таблиця 2

**Патогенетично обґрунтована схема профілактики невиношування вагітності у жінок з генетичною схильністю**

Препарати	До вагітності	За триместрами вагітності
Фолієва кислота	Доза індивідуальна (4-8 мг на добу протягом 30 днів)	Доза індивідуальна (4-8 мг на добу протягом 21 доби кожного другого місяця)
Утрожестан	За показаннями	Доза індивідуальна (200-600 мг на добу в I – II триместрі)
Нейровітан	По 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів	По 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів кожного другого місяця
Кардіомагніл	По 1 таблетці 3 рази на добу	По 1 таблетці 1 раз на добу протягом 15 днів кожного третього місяця та за показаннями
За наявності гіпергомоцистеїнемії – індивідуальна етіотропна терапія		
За наявності інфекційного чинника – індивідуальна етіотропна терапія		

**Алгоритм наблюдения за женщинами с генетически обусловленной склонностью к невынашиванию беременности мультифакторной природы**

**В.П. Мищенко, И.В. Руденко, Е.В. Волченко, С.В. Лисковский**

Обследовано 279 беременных с синдромом невынашивания. Мутантные аллели эндотелиальной NO-синтазы а/а, метилентетрагидрофолатредуктазы С677Т+Т677Т, глутатион-S-трансферазы m1 0/0, N-ацетилтрансферазы 2 S/S(S1+S2) определены в 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% случаях. Предложенный алгоритм ведения женщин с полиморфизмом генов, которые содействуют невынашиванию беременности, состоит в планировании беременности, коррекции метаболических нарушений по триместрам гестации, обследовании и прогнозе здоровья новорожденного, который составляется на основании интегрированного анализа проведенных исследований. При нормальных данных обследования состояние здоровья новорожденного ребенка и прогноз в последующие периоды жизни являются удовлетворительными.

**Ключевые слова:** алгоритм наблюдения, генетически обусловленная склонность к невынашиванию беременности.

**Algorithm of looking after women with the genetically conditioned propensity to unmaturing of pregnancy of multifactor nature**

**V.P. Mischenko, I.V. Rudenko, E.V. Voltchenko, S.V. Liskovsky**

279 pregnant with the syndrome of not maturing is inspected. Mutant alels of endotelial NO-sinthase a/a, methyilentetrahydrofolatreductase

C677T+T677T, glutation-S-transferase m1 0/0, N-acetyltransferas-es 2 S/S(S1+S2) are certain in 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% cases. Offered algorithm of conduct of women with polymorphism of genes which assist unmaturing of pregnancy, consists of planning of pregnancy, correction of metabolic violations on the trimesters of gestation, inspection and prognosis of health new-born, which is made on the basis of the integrated analysis of the conducted researches. The state of health of new-born child and prognosis in subsequent periods of life is satisfactory at normal information of inspection.

**Key words:** algorithm of supervision, genetically conditioned propensity to unmaturing of pregnancy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ахмедова Е.М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14. 01. 01 «Акушерство и гинекология». – М., 2003. – 19 с
2. Воронин К.В. Акушерские и перинатальные осложнения при задержке внутриутробного развития плода / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова // 36. науч. праця Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 61–64.
3. Генетическая медицина / В.Н. Запорожан, В. А. Кордон, Ю.И. Бажора [и др.]. – Одесса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 432 с.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предрективной медицины / Под ред.. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Мищенко, І.В. Руденко // 36. наук. праця Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
6. Glutathione S-transferase mu1 and N-acetyltransferase-2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population control / F. Nyberg, S.M. Hou, K. Hemmiki [et al.]// Cancer Epidemiol. Biomarkers . Rev. – 1998. – V. 7, № 10. – P. 875–883.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**СТИМУЛЯЦИЯ РОДОВ СНИЖАЕТ РИСК ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ БЕЗ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

Стимуляция родов после 37 недели беременности способна снизить риск смерти ребенка до, во время и после родов. При этом необходимость проведения кесарева сечения не возникает.

Однако стимуляция родов связана с риском поступления ребенка в отделение интенсивной терапии. Ее применяют, если срок беременности превышает 41 неделю для снижения риска смерти ребенка. Стимуляция родов на 37 неделе беременности уменьшает риск осложнений, если у матери присутствуют проблемы со здоровьем. Например, высокое артериальное давление. Ученые еще не изучали риски и выгоды сти-

муляции родовой деятельности.

Команда исследователей из Шотландии сравнила частоту детской смертности и осложнений у матерей при стимуляции родовой деятельности и выжидательной тактике. Они проанализировали данные 1,2 миллионов женщин, которые родили детей после 37 недели беременности с учетом факторов, таких как возраст роженицы, первые или вторые роды, вес ребенка при рождении.

Выяснилось, что стимуляция родов между 37 и 41 неделями беременности снижала риск детской смерти по сравнению с выжидательной тактикой и не приводила к не-

обходимости кесарева сечения. Например, при стимуляции родов на 40 неделе беременности, смерть произошла в 37 из 44 764 (0,08%) случаев, а в группе выжидательной тактики в 627 из 350 643 (0,18%) случаев.

Однако стимуляция родовой деятельности чаще приводила к тому, что ребенок попадал в отделение для новорожденных: в 8% случаев после стимуляции и в 7,3% случаев при выжидательной тактике.

Таким образом, для каждой 1040 женщины стимуляция родов до 40 неделе беременности предотвращала смерть одного новорожденного.

*Источник: Medicalxpress*