

# Прогнозування акушерських, перинатальних ускладнень у жінок, інфікованих вірусом грипу

**I.В. Шпак**

Одеський національний медичний університет

Обстежено 327 вагітних. Шанси розвитку акушерських та перинатальних ускладнень за наявності поліморфізму генів COL1A1 (Т/Т), PAI-1 (4G/4G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS3) у вагітних, інфікованих вірусом грипу, склали 1,7 і знаходяться у межах довірчого інтервалу (СІ 0,53–2,19; P=0,95). Проведення передконцепційної підготовки та застосування запропонованих заходів не впливає на частоту поліморфізму досліджуваних генів, але профілаксує виникнення акушерсько-перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** вірус грипу, поліморфізм генів COL1A1, PAI-1, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, акушерські та перинатальні ускладнення.

Прогнозування розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, інфікованих вірусом грипу, залишається одним з найбільш важливих завдань у сучасній медицині [2, 3]. Незважаючи на багаточисленні дослідження етіології та патогенезу з цього питання, застосовувані не завжди ефективні лікувально-профілактичні заходи, частота акушерських та перинатальних ускладнень досягає понад 65% і не має тенденції до зниження. Переривання вагітності в I триместрі складає 50–70%, невиношування – 25%, що свідчить про актуальність даної теми [4].

Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок, інфікованих вірусом грипу, є наслідком декількох, а то і комплексу факторів. У більшості випадків важко визначити первинну причину їхнього розвитку. Визначення етіопатогенетичних механізмів у кожному окремому випадку дає можливість прогнозувати акушерські та перинатальні ускладнення. Індивідуальний підхід до пацієнтки ґрунтується на її генетичній унікальності [1, 3].

Останніми роками доведена роль сполучної тканини в розвитку інфекційного процесу. Значну роль відіграє наявність порушень колагенотворення, згортальної системи крові та ендотеліальної дисфункції [5, 6, 8].

Молекули колагену типу 1 кодуються відповідно двома близькими за структурою генами COL1A1. Область гена COL1A1, що містить неповноцінний Т(s) алель, має в 1,8 разу більшу спорідненість (афінність) до зв'язування транскрипційного фактора Sp1 по відношенню до нормального G(S) алеля. Результатом наявності S-алелів є підвищена експресія гена COL1A1 і синтез надмірного числа ланцюгів проколагену  $\alpha^1$ . Це призводить до появи функціонально неповноцінних гомотримерних колагенових волокон [1, 3].

Інгібітор активаторів плазміногена-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) є основним антагоністом тканинного активатора плазміногена і урокінази, які є активаторами плазміногена, що сприяють фібринолізу (розчиненню тромбу). Головним поліморфізмом гена PAI-1, який називається PLANH1, є поліморфізм 4G/5G. Алель 5G супроводжується меншою активністю, ніж алель 4G. У крові людей з варіантом 4G/4G, концентрація PAI-1 значно вища, ніж у разі варіанта 5G/5G, 5G/4G, що призводить до підвищення ризику порушення функцій плаценти і невиношування вагітності. Варіант 4G/4G схильє до високого ризику тром-

бозу, ожиріння, гіперхолестеринемії. Гальмування фібринолізу у таких людей призводить до значного ризику летальності в результаті септичних інфекцій [1, 3].

Серед етіологічних факторів ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень провідне місце належить ендотеліальній дисфункції як організму матері, так і плода, за розвиток якої відповідає недостатня активність ендотеліальної синтази (eNOS3). У гені eNOS3 поліморфізм в 4-му інтроні представлений 2 алелями: 4b – алель, який містить 5 повторюваних фрагментів, і 4a – алель, у якому 4 повтори. У гомозигот за алелем 4a рівень нітратів і нітритів у крові вірогідно нижчий у алеля 4b. Частота в популяції нормального варіанта поліморфізму гена eNOS3 у гомозиготній формі b/b становить 41%, мутантного варіанта, який пов'язаний з підвищенням ризику захворювань, a/a – 13%. Частота гетерозиготної форми eNOS3a/b – варіант поліморфізму із проміжним положенням за рівнем базального NO у популяції становить 46% [1,3,7].

Ураховуючи результати сучасних досліджень в області медичної генетики та епігенетики, ми не виключали, що виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, інфікованих вірусом грипу, може бути пов'язане саме з порушенням активності генів COL1A1, PLANH1, eNOS3 [1,3].

Визначення поліморфізму цих генів можливо використати для прогнозування розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, інфікованих вірусом грипу, та дає можливість проводити своєчасну їхню профілактику ще на доклінічному етапі. Комплексне вивчення наявності поліморфізму одноразово декількох генів-кандидатів є більш достовірним дослідженням [1–3, 6, 7].

**Мета дослідження:** обґрунтування прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, інфікованих вірусом грипу, на основі вивчення наявності поліморфізму COL1A1 (Т/Т; G/G; Т/G), PAI-1 (4G/4G; 5G/5G 4G/5G), eNOS3 (a/a; b/b; a/b).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчено анамнестичні, клінічні, лабораторні особливості перебігу вагітності у 327 жінок репродуктивного віку: 21 – з фізіологічним перебігом вагітності (I група), 102 – основна, II група група, інфіковані вірусом грипу, – пацієнтки з верифікованими ознаками акушерських та перинатальних ускладнень та 204 вагітних, інфікованих вірусом грипу, група порівняння (III), у якій проводили індивідуальну запропоновану профілактику акушерських та перинатальних ускладнень.

Усім обстеженим проведено визначення поліморфізму генів COL1A1 (Т/Т; G/G; Т/G), PAI-1 (4G/4G; 5G/5G 4G/5G), eNOS3 (a/a; b/b; a/b) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчали сімейний анамнез щодо захворювань серцево-судинної системи та іншої патології, клінічні особливості перебігу вагітності.

Частота поліморфізму досліджуваних генів COL1A1 (Т/Т; G/G; T/G), PAI-1 (4G/4G; 5G/5G 4G/5G), eNOS3 (a/a; b/b; a/b)

Генотипи	Групи					
	I, n=21		II, n=102		III, n=204	
Абс	%	Абс	%	Абс	%	3,4
Поліморфізм гена COL1A1 (G/G; T/T; T/G)						
G/G	15	71,4	9	8,8*	15	7,5*
T/T	1	4,8	59	57,8*	126	61,8*
T/G	5	23,8	34	33,4	63	30,9
Поліморфізм гена PAI-1 (5G/5G; 4G/4G; 4G/5G)						
5G/5G	14	66,7	12	11,8*	17	8,3*
4G/4G	1	4,8	67	65,7*	130	63,7*
4G/5G	6	28,6	23	22,5	57	27,9
Поліморфізм гена eNOS (a/a; b/b; a/b)						
b/b	15	71,4	11	10,8*	22	10,8*
a/a	2	9,5	69	67,6*	136	66,7*
b/a	4	11,8	22	21,6	46	22,5

Примітка: \* –  $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи.

Середній вік обстежуваних склав  $24,5 \pm 4,3$  року. Регулярно харчувалися лише 63,9% жінок, проте цей показник викликав сумнів.

Вивчення даних анамнезу життя 327 жінок репродуктивного віку з груп обстеження, їхнього соматичного стану, наявності генітальних, екстрагенітальних захворювань, професійної належності, якості довкілля місць мешкання, наявності міграції в межах області, країни дало можливість виділити фактори, які опосередковано можуть призводити до виникнення акушерських та перинатальних ускладнень, в основі яких лежить порушення колагеноутворення, згортальної системи крові, судинна дисфункція; мешкання в районах з низькою якістю питної води (100,0%), високою загазованістю (62,1%), наявністю впливу високочастотних мікрохвиль, хроніостресу (27,6%), незбалансоване харчування (37,9%), вживання алкоголю та надмірне споживання водорозчинної кави (41,9%), тютюнопаління (62,1%). Соматичний анамнез був ускладнений екстрагенітальною патологією наступної структури: захворювання серцево-судинної системи – 61,5%, обмінно-ендокринні порушення – 50,2%, патологія травного тракту – 40,5%.

У групах I та III частота нормальних гомозиготних генотипів PROGNIN гена PGR T1/T1 складала 71,4% і 7,5%, гомозиготних генотипів T2/T2 – 4,8% і 61,8% (різниця з контрольною групою достовірна –  $p < 0,001$ ). У групах II-1, II-2, II-3 частота поліморфного гомозиготного генотипу (T2/T2) складає 67,6%, 55,9%, 50,0% випадків відповідно. Різниця з контрольною групою достовірна ( $p < 0,001$ ).

У групах I та III частота нормальних гомозиготних генотипів COL1A1 G/G складала 71,4% і 7,5%, гомозиготних генотипів T/T – 4,8% і 61,8% (різниця з контрольною групою достовірна –  $p < 0,001$ ). У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу (T/T) складає 57,8% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ( $p < 0,001$ ) (таблиця).

У групах I та III частота нормального гомозиготного генотипу PAI-1 5G/5G складає 66,7% і 8,3%, гомозиготного поліморфного генотипу 4G/4G – 4,8% і 63,7% (різниця з контрольною групою достовірна –  $p < 0,001$ ). У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу 4G/4G PAI-1 складає 65,7% випадків ( $p < 0,001$ ).

У контрольній групі eNOS3 4 b/b визначено у 71,4%, a/a – у 9,5%, a/b – у 11,8% спостережень, у групі III – 10,8%, 66,7%, 22,5% відповідно ( $p < 0,001$ ).

В групі II мутантний варіант поліморфізму eNOS3 4a/a визначено у 67,6%, b/b – у 10,8% ( $p < 0,001$ ), b/a – у 21,6% спостереженнях.

Шанси розвитку акушерських та перинатальних ускладнень (OR) за наявності поліморфізму генів COL1A1 (T/T; G/G; T/G), PAI-1 (4G/4G; 5G/5G 4G/5G), eNOS3 (a/a; b/b; a/b) у вагітних, інфікованих вірусом грипу, в середньому склали 1,7 і знаходяться у межах довірчого інтервалу (CI) (0,53–2,19;  $P = 0,95$ ).

Одержані дані підтверджують ризик розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних, інфікованих вірусом грипу, як результат порушення процесів синтезу колагену, регуляції згортальної системи крові, ендотеліальної функції в організмі матері та фетоплацентарного комплексу внаслідок наявності поліморфізму генів COL1A1, PAI-1, eNOS3.

Екстраполюючи одержаний результат наявності поліморфізму досліджуваних генів на всю вибірку, можна стверджувати, що відсутність передконцепційної підготовки не виключає можливість розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних, інфікованих вірусом грипу, а проведення передконцепційної підготовки та застосування запропонованих заходів профілактики виникнення акушерсько-перинатальних ускладнень у даній категорії вагітних.

Одержані результати підтверджують наявність індивідуальних генетичних особливостей організму жінки. Отже, ці показники мають як прогностичне, так і діагностичне значення виникнення акушерських та перинатальних ускладнень, є підґрунтям для визначення патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів до та під час вагітності.

## ВИСНОВКИ

Визначення індивідуальних особливостей організму жінки, а саме наявності генетичної схильності до виникнення акушерських та перинатальних ускладнень є компонентом предродильної медицини, що дає можливість попе-

редити розвиток тяжких наслідків шляхом застосування профілактичних заходів на підставі визначення етіологічних чинників та патогенетичних механізмів їх утворення.

У вагітних, інфікованих вірусом грипу, виявлено домінуючу частоту поліморфізму генів COL1A1 (Т/Т), PAI-1 (4G/4G), eNOS3 (a/a), що підтверджує зв'язок з розвитком акушерських та перинатальних ускладнень у даній категорії вагітних. Подальші дослідження спрямовані на вивчення системи гемостазу у даної категорії вагітних.

**Прогнозирование акушерских, перинатальных осложнений у женщин, инфицированных вирусом гриппа**

**И.В. Шпак**

Обследованы 327 беременных. Шансы развития акушерских и перинатальных осложнений при наличии полиморфизма генов COL1A1 (Т/Т), PAI-1 (4G/4G), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS3) у беременных, инфицированных вирусом гриппа, составили 1,7 и находятся в пределах доверительного интервала (CI 0,53–2,19; P=0,95). Проведение предконцепцион-

ной подготовки и применение предложенных мероприятий не влияет на частоту полиморфизма исследуемых генов, но способствует профилактике возникновения акушерско-перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, полиморфизм генов COL1A1, PAI-1, эндотелиальная синтаза оксида азота, акушерские и перинатальные осложнения.

**Prediction of obstetric, perinatal complications in women infected with influenza virus**

**I.V. Shpak**

327 is inspected pregnant. Chances of development of obstetric and perinatal complications at presence of polymorphism of genes of COL1A1 (Т/Т), PAI-1 (4G/4G), endothelial cyntase oxide of nitrogen (eNOS3), at pregnant, infected the virus of flu, was made by 1,7 and are within the limits of confidence interval (CI 0,53–2,19; P=0,95). Conducting of pre-conception preparation and application of the offered measures does not influence on frequency of polymorphism of the probed genes, but instrumental in the prophylaxis of origin of obstetric-perinatal complications.

**Key words:** virus of flu, polymorphism of genes of COL1A1, PAI-1, endothelial cyntase oxide of nitrogen, obstetric and perinata complications.

**Сведения об авторе**

**Шпак Игорь Викторович** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел. (067) 749-67-58

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – Спб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.  
 2. Гостра респираторноа вірусна інфекція у вагітних: епідеміологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, сучасні методи діагностики і лікування / В.В. Лазоришинець, І.В. Шпак, В.В. Камінський, О.М. Борис, Л.М. Онищик, А.В. Сербенюк // Здоровье женщины. – 2010. – № 3 (49). – С. 97–101.  
 3. Запорожан В.М. Сучані погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.  
 4. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Знание-М», 2000. – 127 с.  
 5. Ситнікова В.О. Діагностика перинатального інфікування у вагітних з плацентарною дисфункцією / В.О. Ситнікова, Л.В. Чепрас, В.М. Резніченко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 568–571.  
 6. Шехтман М.М. Острые респираторные заболевания у беременных / М.М. Шехтман, Л.А. Положенкова // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 34–37.  
 7. Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации / [Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др.]. – Спб.: Изд-во Н-Л, 2003. – 32 с.  
 8. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection / H.A. Kelly, K.A. Grant, S. Williams [et al.] // MJA. – 2009. – V. 191. – P. 146–149.

Статья поступила в редакцию 26.03.2013