

Патогенетичні аспекти передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, окремі генетичні маркери діагностики та прогнозування розвитку гестаційних ускладнень (огляд літератури)

М.І. Римарчук, О.М. Макачук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), незважаючи на відносно низьку частоту у порівнянні з іншими ускладненнями вагітності (за різними даними, від 0,8% до 2%), залишається актуальною проблемою сучасного практичного та теоретичного акушерства. Важливість, перш за все, пов'язана зі значним внеском патології у структуру перинатальної смертності та захворювання, з високим рівнем материнської смертності та інвалідизації. Разом з цим, питання етіології та патогенезу залишаються маловивченими, що не дає можливості ефективно прогнозувати та попереджувати розвиток патології [2–4, 6].

В окремих літературних джерелах зазначено, що нині класична картина ПВНРП спостерігається тільки у 26% обстежуваних пацієнток [8, 9]. При цьому часто відсутнім є виражений больовий синдром, провідними ознаками залишаються кров'янисті виділення та дистрес плода. Розвиток коагулопатії не залежить безпосередньо від площі відшарування плаценти, а частіше пов'язаний із тривалістю перебігу ПВНРП, а також з фоновими ускладненнями гестаційного процесу та екстрагенітальними захворюваннями. Так, у 76% пацієнток ПВНРП розвинулося на фоні тривалого перебігу поєданого гестозу. Тому актуальним залишається питання ранньої діагностики та прогнозування розвитку ПВНРП [3, 5].

Клінічні дослідження, проведені в США та країнах Західної Європи, дозволили дійти висновку, що утворення ретрохоріальних гематом з подальшою втратою вагітності до 12 тиж гестації, є індикатором генетичних порушень ембріона і розглядається як прояв природного відбору та не потребує госпіталізації та специфічного лікування. Ефект від застосування медикаментозної чи немедикаментозної (bed rest) терапії в рандомізованих мультицентрових дослідженнях не доведений, оскільки і призначення за наявності кров'янистих виділень засобів, які впливають на гемостаз, немає під собою підстав і доведених клінічних ефектів через відсутність факторів, що підтверджують порушення коагуляції [9, 12].

У випадках формування ретроплацентарної гематоми у обстежених жінок спостерігалася недостатня інвазія трофобласта, що супроводжувалася підвищенням резистентності спіральних артерій та зменшення кровотоку у них. Варіанти механізмів відторгнення, незважаючи на багатогранність причинних факторів, нечисельні і універсальні: найчастіше це відторгнення трофобласта чи плаценти внаслідок інфарктів, рідше – запуск простагландинового каскаду і скоротливої активності міометрія (аналогія пологового процесу) і значно рідше – реакції імунологічного відторгнення (хоріоніт, плацентит, децидуїт). Непрямими маркерами цих процесів є змінені показники гемостазіограми, виявлення у крові прозапальних цитокінів та автоантитіл у концентраціях, що перевищують нормативні, а також результати

УЗД, які засвідчують патологічну скоротливу активність міометрія і, звичайно, особливості клінічної картини мимовільного викидня чи передчасних пологів (кровотечі, білі, гнійні виділення, підвищення температури тіла). Універсальність локальних систем реагування при багатогранності причинних факторів ПВНРП та невиношування визначає, тим не менше, необхідність індивідуального повноцінного глибокого оцінювання ступеня вираженості змін в цих системах реагування (згортальна система крові, імунна система тощо), а також найбільш повного виявлення численних факторів ПВНРП та невиношування у кожної жінки.

Однією з провідних причин невиношування вагітності ранніх термінів, що асоціюється з наявністю локальних ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом, прийнято вважати генетичні фактори. Протягом останніх 50 років, поняття «генетичні причини» включало в себе тільки наявність хромосомних аберацій (кількісні або/та якісні структурні порушення в хромосомному наборі) як у подружжя з викиднями в анамнезі, так і у абортусів.

На сучасному етапі широко використовують нові високотехнологічні молекулярні методи діагностики та поняття «генетика невиношування вагітності» розширило свої межі. Невиношування, в тому числі асоціація з локальними ретрохоріальними гематомами, може бути зумовлено хромосомними аномаліями, генними мутаціями та наявністю спадкової обумовленості.

Тобто це може бути наслідком кофакторності впливів в результаті дії функціонально ослаблених варіантів (алелей) великої кількості генів на фоні несприятливих факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. Генетичний аналіз мультифакторіальної патології, що базується на вивченні поліморфізму генів, поки що залишається складним завданням. При цьому тестування алелей генів «обумовленості» має велике значення для профілактики, лікування та прогнозу перебігу різних захворювань.

Відкриття за останні 7–10 років важливих генетичних факторів (генні сітки) багатьох мультифакторіальних станів, таких, як тромбофілія, порушення системи детоксикації, дефектів фолатного обміну, так само як і відома раніше гормональна недостатність, імунологічна нездатність та інші можуть виступати в якості провідних причин важкої акушерської патології, в тому числі невиношування вагітності. У світі на даний час вивчено алельний поліморфізм більше 40 генів, що відносяться до генної сітки не виношування вагітності.

Поєднання неповноцінних функціонально ослаблених алелей на фоні дії несприятливих (провокувальних) факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, можуть призводити до патології вагітності та порушення ембріонального розвитку плода. Ураховуючи складність метаболічних си-

стем, що визначають гармонійний розвиток та взаємодію матері та плода, функціональна ослабленість багатьох генів починає реалізуватися тільки під час вагітності.

Згідно з сучасними уявленнями проблему невиношування не можна вирішити тільки під час вагітності. Для виявлення та розуміння причин викидня, а також для оцінювання стану репродуктивної системи подружжя необхідним є комплексне обстеження поза вагітністю. Особливу важливість набувають розроблення нових високотехнологічних діагностичних підходів, спрямованих на раннє досимптоматичне виявлення подружніх пар високого ризику щодо невиношування, тобто прогнозування перебігу та наслідків вагітності (отримання генетичних паспортів репродуктивного здоров'я подружніх пар).

За останні роки отримано значну кількість наукових даних щодо зв'язку низки гестаційних ускладнень, в тому числі і ПВНРП з набутою та вродженою тромбофілією.

Відкриття наприкінці ХХ ст. (1987 р.) антифосфоліпідного синдрому і цілої низки раніше не відомих, але поширених форм генетичних дефектів системи гемостазу, що призводять до різноманітних тромботичних ускладнень як основних причин набутої і генетичної тромбофілії, дозволило значно поглибити уявлення про патогенез багатьох захворювань в акушерській практиці [6–8].

Антифосфоліпідний синдром є найчастішою причиною набутої тромбофілії при вагітності. Уроджені порушення тромбоутворення вперше привернули увагу дослідників в 1965 році, коли з'явилось повідомлення про випадок венозного тромбозу в результаті недостатності антитромбіну III. Відомо 80 мутацій в детермінувальних генах, які успадковуються за аутосомно-домінантним типом [11].

У 80-і роки ХХ ст. встановлено, що дефіцит протеїнів С і S (вітамін К-залежних глікопротеїнів плазми) є важливим фактором розвитку тромбофілії. Відомо більше 100 специфічних генетичних мутацій, які призводять до недостатності протеїну С, що успадковуються за аутосомно-домінантним типом. Спадковий дефіцит протеїну S, описаний в 1984 році. Недостатність протеїну S спричинює 32 мутації генів і має аутосомно-домінантний тип спадковості. Для гетерозиготних носіїв характерні тромбози глибоких вен, ТЕЛА, артеріальні тромбози, гомозиготний дефект, несумісний з життям [8, 10]. Мутація фактора V Leiden (відкрита в 1993 році) є найбільш частою причиною високого генетично зумовленого ризику тромбозу і призводить до розвитку резистентності фактора V до активованого протеїну С. APC-резистентність виявляється у 78% жінок з венозними тромбозами при вагітності, при цьому генотип фактора V Leiden зустрічається приблизно в 46% випадків. Мутація протромбіну G20210 A вперше описана в 1996 році у хворих із сімейним анамнезом венозних тромбозів, успадковується аутосомно-домінантним шляхом. Наявність цієї мутації підвищує ризик тромбоемболії в 3 рази [11, 12]. Мутація в гені протромбіну виявлена у 16,9% жінок з тромбоемболічними ускладненнями (у жінок з фізіологічним перебігом вагітності 1,3%). Частота комбінації дефектів фактора V Leiden і мутації гена протромбіну у жінок з тромбоемболічними ускладненнями зустрічається в 9,3%. У жінок з фізіологічним перебігом вагітності поєднання схожих дефектів не спостерігалось. Наявність двох і більше мутацій підвищує ризик тромбозу майже в 100 раз [10, 13].

Гіпергомоцистеїнемія зустрічається у 8–20% здорового населення. Найбільш часта форма вродженої гіпергомоцистеїнемії – гомозиготна форма дефіциту цистатіон-β-синтетази (CBS), її частота складає 1:250 000–1:335 000 в популяції. Рідше спостерігається гомозиготний і гетерозиготний дефіцит метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Тромбоемболія при гіпергомоцистеїнемії розвивається в ре-

зультаті пошкодження судинної стінки зі зниженням активності NO, активації і гіперагрегації тромбоцитів в результаті підвищення рівня TxA₂, а також гіперкоагуляції (активації фактора XII, V і тканинного фактора, зниження експресії гепарин-сульфату, зменшення активності t-PA, зниження функції тромбомодуліну і активності протеїну С) [1, 3, 11].

За даними Г.М. Савельєвої, у 17% пацієнток з гестозом виявлена гіпергомоцистеїнемія, у 24,7% – дефіцит протеїну S, у 16% – APC-резистентність і у 29,4% вагітних мали місце антикардіоліпінові антитіла. Уроджені порушення ферментів, які регулюють метіонінгомоцистеїновий метаболізм, приводили до звичного раннього викидня, тромбозів у міжворсинчастому просторі, що сприяло ПВНРП, інфарктам плаценти, затримці розвитку плода [11].

Формування плодово-плацентарного комплексу багато в чому залежить від стану мікроциркуляції в судинах ендометрія, може порушуватися у випадках його хронічної недостатності, тобто в утворенні мікротромбів за рахунок дисфункції ендотелію, посилення коагуляційних та зниження антикоагуляційних властивостей крові (так зване судинне відторгнення ембріона). Очевидним є можливий внесок в даний процес різних мутацій у генах, що готують фактори загортальної системи крові [10].

М.А. Репіна та співавтори у своїх дослідженнях виявили, що спадкові форми тромбофілії необхідно відносити до важливих факторів ризику ускладненого перебігу та невиношування вагітності, розвитку венозних тромбозів та тромбоемболій у вагітних та породілей. Дослідження свідчать, що ризик розвитку тромботичних ускладнень у жінок зі спадковими формами тромбофілії та варикозною хворобою в 2–2,5 рази вищий, ніж у осіб без супутньої варикозної хвороби, причому вірогідність тромбозів однаково висока як у процесі вагітності, так і в післяпологовий період, а їхній перебіг характеризується більшою важкістю, тривалістю та збереженням залишкових явищ [11].

Незважаючи на високу частоту зустрічальності мутацій С677Т в гені MTNFR і відносно рідкість мутацій Лейдена в гені фактора V і мутації G20210A в гені протромбіну, останні більш значущі як фактори мимовільних, звичних викиднів та антенатальної загибелі плода. У той самий час такі ускладнення вагітності, як ПВНРП та прееклампсія, частіше пов'язані з мутацією в гені GPIIIa, що сприяє раннім мікроциркуляторним порушенням за рахунок дисфункції тромбоцитарної ланки гемостазу. Результати залежних тестів коагулограм є фактичним відображенням існуючих варіантів мутацій: різке підвищення концентрації фібриногену в сироватці крові відзначено у випадках мутації G455A в гені фібриногену, високі показники протромбінового тесту корелюють з мутацією G20210A в гені протромбіну, в мутаціях 675 4G→5G в гені PAI-1 супроводжується зниженням фібринолітичної активності крові та порушенням Хагеман-залежного лізису еуглобулінів. Дані зміни більш виражені у пацієнток з варикозною хворобою [3, 13].

Тромбофілія, в тому числі і генетично зумовлена, посилює і протромботичні механізми. В умовах гіпофібринолізу відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення. Це може призвести до дефектів імплантації та зниження глибини децидуальної інвазії трофобласта. Неповноцінна інвазія трофобласта та ремоделювання спіральних артерій ведуть до порушення плацентарної перфузії, що призводить до розвитку таких ускладнень вагітності, як гестоз, синдром втрати плода, плацентарна дисфункція, ПВНРП [1, 9].

Проведені дослідження дозволили розширити їхній спектр в плані пошуку пускових механізмів ПВНРП. Зокрема, важливим патогенетичним фактором ПВНРП може слугувати наявність вроджених дефектів системи гемостазу, які

створюють несприятливий преморбідний фон і сприяє прояву гіперкоагуляції в міжворсинчастому просторі.

У жінок з ПВНРП спостерігалась достовірно більш висока частота проявів поліморфізму С677-Т в гені МТНFR (62,3% порівняно з 29,4% у жінок без відшарування плаценти) і частоти поліморфізму Р1А1/А2 в гені Gr ІІа (29,5% порівняно з 10,7% у обстежуваних без відшарування плаценти). Не виявлено гомозиготних мутацій фактора V. Гомозиготний поліморфізм МТНFR спостерігається у 4 жінок з відшаруванням плаценти (6,6%), гомозиготний поліморфізм в гені фібриногену – у 2 жінок з відшаруванням плаценти (3,3%) і у 4 жінок з гестозом (9,1%), гомозиготний поліморфізм рецепторів тромбоцитів – у 2 жінок з відшаруванням плаценти (3,3%). Усі обстеження з поліморфізмом РАІ-1 були гомозиготні [1, 13].

У жінок з ПВНРП виявлено достовірне збільшення відсотка поєднання двох і більше поліморфізмів генів факторів, які регулюють гемостаз і достовірно менша кількість жінок, які не мають уроджених дефектів системи гемостазу. Окремими дослідженнями, зокрема, встановлено, що поєднання трьох дефектів спостерігалось в 18,1% випадків, поєднання двох дефектів – в 26,3% випадків і відсутність дефектів – в 14,8% випадків, в той час як при фізіологічному перебігу вагітності поєднання трьох факторів не спостерігалось, поєднання двох дефектів було в 4,8% і відсутність вроджених дефектів системи гемостазу – у 64% обстежуваних ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ відповідно) [10, 14].

Окремі дослідження дозволили дійти висновку про особливу увагу до формування груп високого ризику розвитку гормональних порушень на тлі локального непрогресуючого відшарування хоріона та плаценти в зв'язку з формуванням функціональної активності фетоплацентарного комплексу залежно від алельного стану генів.

Так, О.М. Юзько, Т.С. Булик у своєму дослідженні проводили аналіз показників гормонального статусу функціонального стану плацентарного комплексу у жінок з надмірною масою тіла залежно від алельного стану генів ангіотензин-перетворювального ферменту ACE (I/D) та інгібітору активатора плазміногену I типу РАІ-1 (4G5G), експресія яких бере в цьому процесі пряму та опосередковану участь. Результати дослідження дозволили встановити, що наявність ожиріння супроводжується гормональним дисбалансом у I триместрі вагітності, що опосередковано засвідчує поверхневу трофобластичну інвазію, незрілий матково-плацентарний кровообіг та потенційну гемохоріальну дисфункцію. При цьому DD-генотип асоціюється з нижчим рівнем естріолу, що є додатковим чинником ризику розвитку порушення матково-плацентарного кровообігу, а 4G-алель гена РАІ-1 асоціюється зі зниженням рівня всіх гормонів плацентарного комплексу, починаючи з I триместру.

Таким чином, поліетиологічний симптомокомплекс невиношування вагітності при ПВНРП можна розцінювати як прояв дисбалансу в співфункціонуванні репродуктивної системи та інших систем організму. Висока частота загрози викидня в ранні терміни вагітності у жінок з фоновими процесами організму формує стан хронологічної коморбідності, в умовах якої відбувається становлення плаценти. На сучасному етапі не викликає сумніву той факт, що в розвитку плода головна роль належить функції фетоплацентарного комплексу, основним морфологічним субстратом якого є плацента. Продукція ранньою плацентою біологічно активних речовин білкової та стероїдної структури сприяє «вживанню» чужорідного плода в організмі матері. Синтезовані ранньою плацентою білки та гормони програмовують фізіологію майбутньої матері для задоволення потреб плода, однак молекулярно-генетичні закономірності цього складного переходу залишаються мало дослідженими.

Сведения об авторах

Римарчук Марьяна Ивановна – Кафедра акушерства і гінекології последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (067) 177-40-50. E-mail: mariyana@meta.ua

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства і гінекології последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аспекти генетичних детермінант тромбофілій у розвитку акушерських ускладнень [Текст] / О.М. Юзько, Т.С. Булик // Здоровье женщины. – 2012. – № 3. – С. 112–115.
2. Білик Н.М. Особливості плодово-матково-плацентарної гемодинаміки при локальному передчасному відшаруванні плаценти / Білик Н.М. // Здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 37–40.
3. Вплив несприятливих анте-інтранатальних чинників з боку матерів на відшарування плаценти та стан дітей при народженні / Н.М. Пясецька, Т.І. Шевцова // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 2. – С. 16–19.
4. Гістологічні зміни плацент при передчасному їх відшаруванні та інших ускладненнях вагітності з огляду на спільні та відмінні риси патогенезу / В.П. Лакатош, С.С. Леуш., І.Б. Венцківська [і інші] // Здоровье женщины. – 2008. – № 1. – С. 51–55.
5. Загородня О.С. Нові аспекти патогенезу та прогнозування передчасного відшарування нормально розташованої плаценти / Автореферат. – Київ. – 2008.
6. Зайнуліна М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Зайнуліна М.С. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 2, Т. LV. – С. 19–25.
7. Зайнуліна М.С. Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Зайнуліна М.С. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 2, Т. LV. – С. 9–16.
8. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / Липатов И.С. – Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 1, Т. 7. – С. 52–59.
9. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод / Милованов А.П. – М.: Медицина, 1999.
10. Назаренко С.А. Изменчивость хромосом и развитие человека / Назаренко С.А. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. – 200 с.
11. Особенности течения беременности у женщин с наследственными формами тромбофилии / М.А. Репина, Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 2. – С. 3–10.
12. Паралелі клінічної маніфестації акушерських кровотеч та морфологічного дослідження плацент // В.І. Грищенко, І.В. Сорокіна, С.Ф. Герасименко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 75–79.
13. Grazuleviciene R, Danileviciute A, Nadisauskiene R, Vencloviene J: Maternal Smoking, GSTM1 and GSTT1 polymorphism and susceptibility to adverse pregnancy outcomes. Int J Environ Res Public Health 2009, 6: 1282–1297.
14. Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Koo BS, Chang N, Roh YM, Kim BN, Kim YJ, Kim BM, Jo SJ, Ha EH: Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. Environ Health Perspect 2010, 118:437–443.

Статья поступила в редакцию 15.10.2014