

# Поширеність мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом

С.І. Жук<sup>1</sup>, В.М. Воробей-Вихівська<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Медичний центр «Мать и дитя», м. Київ

У статті порушено питання генетично зумовленої патології системи гемостазу як одного з факторів, що впливають на результативність лікування безпліддя методом IVF. Обговорюється роль даної патології в патогенезі безпліддя. Виявлені закономірності поширення мутацій генів системи гемостазу серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом. **Ключові слова:** гемостаз, безпліддя, гени системи гемостазу, IVF.

Лікування безпліддя залишається однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та гінекології. Відомо, що частота безпліддя в Україні сягає 15–20% та не має тенденції до зниження [1–4, 9]. Причиною безпліддя можуть бути порушення з боку організму жінки, чоловіка або обох партнерів. Серед причин жіночого безпліддя найбільш глибоко вивченими є ендокринний, трубно-перитонеальний, матковий та цервікальний фактор. Значна роль в етіології безпліддя належить ендометріозу. Частка безпліддя неясного генезу поступово зменшується за рахунок нових наукових досліджень та впровадження в практику нових діагностичних методик. Так, в останнє десятиліття активно вивчався імунологічний фактор безпліддя. Новим напрямком досліджень є вивчення ролі гемостатичних порушень в етіології безпліддя.

Останнім часом стрімко розвиваються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Щорічно в нашій країні проводять понад 12 000 циклів ДРТ. Ефективність методики, за даними різних авторів, для осіб різних вікових груп складає 20–40% [6, 7]. Для покращання результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) постійно вдосконалюють репродуктологічні та ембріологічні методики.

Більшість жінок, що звертаються до центрів ДРТ мають тривалу історію хвороби та обтяжений акушерсько-гінекологічний і репродуктивний анамнез. В анамнезі таких пацієнток часто фігурують епізоди самовільного переривання попередніх вагітностей або ж їхнього ускладненого перебігу. На особливу увагу заслуговують жінки з повторними невдалими спробами IVF.

Одним із найменш керованих та прогнозованих етапів ДРТ є імплантація та ранні етапи розвитку вагітності. Низка авторів висловлюють припущення, що причиною дефектів імплантації можуть бути порушення системи гемостазу.

Доведена роль гемостатичних порушень у патогенезі невиношування вагітності. Вважається, що мікротромби в судинах плаценти стають причиною порушень матково-плацентарного кровообігу і недостатньої трофіки тканин ембріона чи плода, що клінічно виражається в розвитку плацентарної дисфункції, затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та репродуктивних втратах на ранніх чи пізніх термінах гестації. Розглядаючи імплантацію як початковий і ключовий момент формування материнсько-плодових взаємовідносин, логічно припустити, що перешкодою для її успішного здійснення можуть стати ті самі чинники, які згубно впливають на подальше функціонування фетоплацентарного комплексу, а саме – порушення механізмів гемостазу. Загалом, згідно з результатами популяційних досліджень поширеність тромбофілій у медичній практиці становить 15–20% [5, 8, 9].

З точки зору покращання наслідків програм ДРТ необхідно встановити причини порушення системи гемостазу для їхнього прогнозування та адекватної корекції. Виявлена роль спадкових факторів у формування таких порушень. Йдеться про поліморфізм генів системи гемостазу. Перш за все це ген, протромбіну (F2), проакселерину (F5), β-ланцюга фібриногену (FGB), інгібітора активації плазміногена (PAI-1 і PAI-2) та ін. Відомо, що носії поліморфних варіантів цих генів схильні до порушень коагуляційних процесів. Поліморфізм генів факторів і компонентів системи гемостазу призводить до їхнього аномального синтезу чи порушення функціональної активності. Результати попередніх досліджень свідчать про достатньо велике поширення описаних мутацій в популяції. У 30–50% пацієнтів з тромботичними станами останні зумовлені генетичним програмуванням, у решти – набутою патологією.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом.

Частота виявлення мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом

Вид мутації	Усього		У тому числі гомозиготних		У тому числі гетерозиготних		Поширеність в популяції
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
F2:20210 G>A	1	1,8	0	0,0	1	1,8	2–5
F5: 1691 G>A	1	1,8	0	0,0	1	1,8	2–3
F7: 10976 G>A	12	21,8	2	3,6	12	21,8	10–20
F13A1: 9G>T	27	<u>49,1</u>	7	12,7	20	36,4	<u>12–20</u>
FGB: -455 G>A	32	<u>58,2</u>	4	7,3	28	50,9	<u>5–10</u>
PAI-1: -675 5G>4G	41	<u>74,5</u>	14	25,5	27	49,1	<u>5–8</u>
ITG A2: 807 C>T	33	<u>60,0</u>	9	16,4	24	43,6	<u>8–15</u>
ITG B3: 1565 T>C	16	29,1	3	5,5	13	23,6	20–30

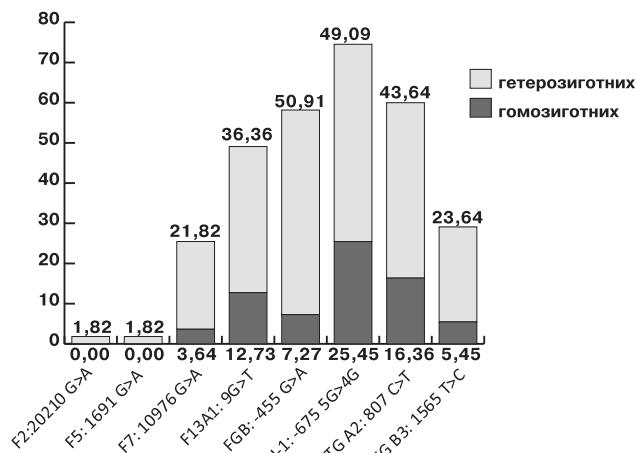
**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У дослідженні брали участь 55 жінок у віці від 24 до 48 років (середній вік 33,24 років) з обтяженим репродуктивним анамнезом, що перебували на обстеженні та лікуванні у медичному центрі «Мать и дитя». Із них первинне безпліддя було діагностовано у 29 жінок (52,73%), а вторинне – у 26 (47,27%). У досліджувану групу включали жінок із поєднаними факторами безпліддя. В якості факторів безпліддя визначали трубно-перитонеальний фактор (25 жінок, 45,5%), абсолютний трубний фактор (6 жінок, 10,9%), чоловічий фактор (18 жінок, 32,7%), ендокринний фактор (15 жінок, 27,3%). Знижений оваріальний резерв відзначено у 14 жінок (25,5%); патологія ендометрія (поліпи або мікрополіпоз ендометрія, гіперплазія та гіпоплазія ендометрія, хронічний ендометрит) діагностована у 15 пацієнток (27,3%); зовнішній і внутрішній генітальний ендометріоз – у 7 жінок (12,73%); міома матки – лише у двох жінок (3,6%).

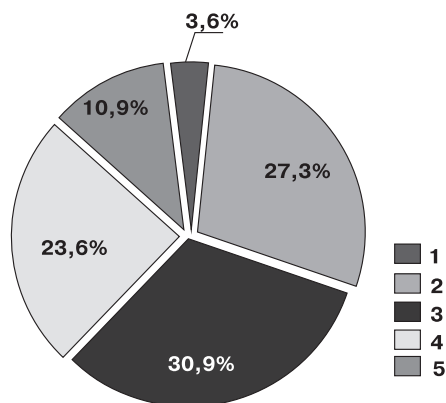
Тривалість безпліддя складала від 2 до 17 років, в середньому – 7 років. До досліджуваної групи включали жінок, що мали в анамнезі одну та більше невдалих спроб IVF (загалом – від 1 до 8). Від одного до трьох оперативних втручань на органах жіночої статеві системи в минулому перенесли 28 пацієнток (50,9%). Невиношування вагітності в анамнезі відзначено у 18 пацієнток (69,3% від усіх пацієнток із вторинним безпліддям), у тому числі 8 з них – за типом самовільного абортів та 10 – за типом замерлої вагітності (30,8% та 38,4% відповідно від усіх пацієнток із вторинним безпліддям). Позаматкові вагітності перенесли 5 жінок і 3 жінки мали в анамнезі медичний аборт (19,2% та 11,5% відповідно від усіх пацієнток із вторинним безпліддям). Пологи, що закінчилися народженням живої дитини в минулому, відбулися лише у двох жінок з досліджуваної групи.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Ті чи інші порушення в генах системи гемостазу були виявлені у всіх жінок. Найбільш поширеною виявилась мутація гена інгібітору активатора плазміногена (PAI-1: -675 5G>4G), яка спостерігалася у 41 пацієнтки (74,5%), з них гомозиготний варіант – у 14 (25,5%), а гетерозиготний – у 27 (49,5%). Ці показники істотно перевищують популяційні рівні поширеності даної мутації. Так, у гомозиготному стані мутація PAI-1: -675 5G>4G зустрічається у 5–8% європейського населення, що в 5 разів нижче, ніж серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом [1, 9, 14]. Більше ніж у половини пацієнт також було виявлено мутацію генів інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) та фібриногену (FGB: -455 G>A). Частота їхнього виявлення склала 60% (33 пацієнтки) та 58,2% (32 пацієнтки) відповідно. У гомозиготному стані ITG A2: 807 C>T зустрічався у 9 пацієнток (16,4%), FGB-455 G>A – у 4 пацієнток (7,4%). У гетерозиготному стані ці мутації спостерігалися відповідно у 24 (43,6%) та 28 (50,9%) пацієнток. Таким чином, поширеність поліморфізму гена інтегрину A2 та фібриногену в 4–7 разів перевищують популяційні рівні (p<0,01). Так, серед загальної популяції такі мутації зустрічаються з частотою 8–15% [11] та 5–10% [13] відповідно. Дещо менше половини жінок мали поліморфний варіант гена XIII фактора згортання крові – 49,1% (27 пацієнток), в тому числі в гомозиготному стані – 12,7% (7 пацієнток), в гетерозиготному стані – 36,4% (20 пацієнток). Це вдвічі більше за середньо-популяційні показники – 12–20%. Мутація гена інтегрину B3 спостерігалася з частотою 29,1% (16 жінок). Частота виявлення гомозиготного варіанта даної мутації склала 5,5% (3 пацієнтки), а гетерозиготного – 23,6% (13 пацієнток). Ці цифри відповідають поширеності даної мутації в популяції. За даними різних авторів, мутація гена інтегрину B3 зустрічається з частотою



**Мал. 1. Поширеність мутацій генів системи гемостазу серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом, %**

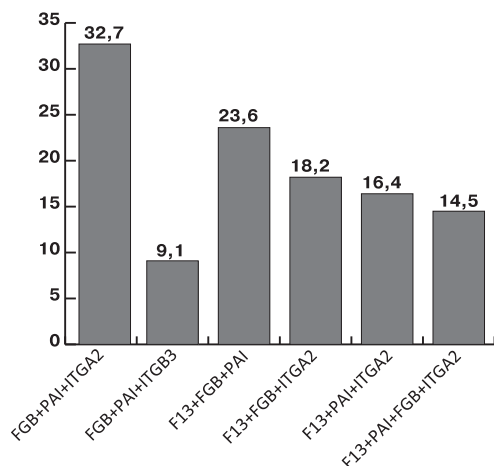


**Мал. 2. Розподіл кількості виявлених мутацій генів системи гемостазу**

20–30%. Поліморфізм гена VII фактора згортання крові був характерний для 21,8% пацієнток (12 жінок), в тому числі гомозиготний варіант – 3,6% (2 жінки), гетерозиготний – 23,6% (13 жінок). Виявлений результат (10–20%) істотно не перевищував популяційний рівень. Мутація генів протромбіну і V фактора згортання крові зустрічалася епізодично. Кожна з них виявлена однократно (1,8%) і лише в гетерозиготному вигляді (таблиця, мал. 1). Популяційні рівні цих мутацій навіть дещо вище і складають 2–3% та 4–6% відповідно [13].

У переважній більшості пацієнток спостерігалось поєднання кількох мутацій. Ізольовані мутації виявлено лише у двох жінок (3,6%). В одному випадку це була гетерозиготна мутація гена фібриногену (FGB: -455 G>A), в іншому – інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G). Поєднання двох мутацій генів гемостазу зустрічалось у 27,3% пацієнток. Комбінація трьох мутацій виявилась найчастішим варіантом і була характерна для 30,9% пацієнток. Носіями чотирьох мутацій були 23,6% жінок. Максимальна кількість мутацій, виявлених у однієї пацієнтки – 5, що спостерігалось у 10,9% пацієнток (мал. 2).

Ураховуючи, що переважна більшість жінок мали 3 та більше мутацій, особливий інтерес представляє виявлення закономірностей їхнього поєднання. Виявилось, що комбінація з трьох найпоширеніших в досліджуваній субпопуляції мутацій – гена фібриногену (FGB: -455 G>A), інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G) та тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) – зустрічалась у кожній третій жінки (32,7%). Патогенетично



**Мал. 3. Поширеність різних варіантів комбінацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом, %**

така комбінація спричинює схильність до гіперкоагуляції на всіх ланках гемостазу – прискорення первинної активації тромбоцитів, утворення фібрину та сповільнення фібринолізу. Наступною за частотою виявлення стала комбінація поліморфізму гена фібриногену (FGB: -455 G>A), інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) (23,6%). Така тріада мутацій зумовлює схильність до пришвидшення коагуляційних процесів, сповільнення фібринолізу та стабілізації фібрину. Ураховуючи, що комбінація містить різноспрямовані мутації, вона потребує спеціалізованого гематологічного обстеження та моніторингу. Мутація XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) також часто зустрічалася в комбінації з мутаціями генів інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) та фібриногену (FGB: -455 G>A) (18,2%) або інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) та інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G) (16,4%). Найбільш поширеним поєднанням чотирьох поліморфізмів генів системи гемостазу стала комбінація мутацій генів фібриногену (FGB: -455 G>A), інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G), тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) (14,5%) (мал. 3). Жінки з такими множинними порушеннями генів системи гемостазу були направлені на обстеження до гематолога, в ході якого у одних і тих самих жінок ще до початку лікування через невеликі інтервали часу виявляли-

**Распространенность мутаций генов системы гемостаза у женщин с обтяженим репродуктивним анамнезом**  
**С.И. Жук, В.Н. Воробей-Виховская**

В статье затронут вопрос генетически обусловленной патологии системы гемостаза как одного из факторов, которые влияют на результативность лечения бесплодия методом IVF. Обсуждается роль данной патологии в патогенезе бесплодия. Установлены закономерности распространения мутаций генов системы гемостаза среди женщин с обтяженим репродуктивним анамнезом.  
**Ключевые слова:** гемостаз, бесплодие, гены системы гемостаза, IVF.

ся суттєві відхилення як в бік гіпокоагуляції, так і в бік гіперкоагуляції. Стабілізації ситуації вдавалося досягти після курсу індивідуально підібраної терапії, що сприятливо позначилося на наслідках лікування безпліддя.

**ВИСНОВКИ**

Генетично зумовлена патологія системи гемостазу відіграє особливу роль в патогенезі порушення репродуктивної функції. Рівні поширення мутацій генів системи гемостазу серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом суттєво перевищують середньопопуляційні рівні. Найбільш поширеними в даній субпопуляції є мутації генів інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G), фібриногену (FGB: -455 G>A), тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T). Для переважної більшості жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом характерне поєднання трьох та більше мутацій. Ретельне вивчення клінічних та фенотипових проявів найбільш поширених комбінацій є першочерговим завданням. У даний час триває робота в цьому напрямку, що буде відображено в подальших публікаціях.

Частота виявлення мутації гена інтегрину B3 та VII фактора згортання крові, хоч і була достатньо високою, проте істотно не відрізнялася від рівнів у популяції. Тому її участь в патогенезі репродуктивних невдач залишається спірною і потребує уточнення. Мутації генів протромбіну і V фактора згортання крові зустрічалися епізодично та статистичного значення не мали.

Виходячи з поширеності різних мутацій, можна сформулювати раціональні пакети обстеження жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом, що дозволить зробити їх більш економічно доступними. Очевидно, що таким пацієнткам показано обстеження в першу чергу на поліморфізм генів інгібітору активатора плазміногена 1 (PAI-1: -675 5G>4G), фібриногену (FGB: -455 G>A), тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T).

Виявлення поліморфізмів генів системи гемостазу у жінок із тривалим безпліддям та повторними безрезультатними спробами ЕКЗ можуть надати клініцистам підстави для оптимізації алгоритмів лікування таких пацієнтів. Діагностика та корекція генетично зумовлених порушень системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом є міждисциплінарною проблемою та потребує тісної співпраці акушерів-гінекологів-репродуктологів і гематологів. Підвищення уваги клініцистів до даної проблеми може розширити можливості сучасної медицини в лікуванні безпліддя.

**The prevalence of gene mutations hemostasis in women with a history of reproductive history**  
**S.I. Zhuk, V.N. Vorobey-Vihovskaya**

The article deals with the question of the genetically conditioned pathology of the hemostatic system, as one of the factors that influence the effectiveness of treatment of infertility by IVF. The role of this pathology in pathogenesis of infertility is discussed. The conformities to law of distribution of mutations of the hemostasis system's genes among women with the burdened fertile anamnesis are found.  
**Key words:** hemostasis, infertility, the genes of the hemostatic system, IVF.

**Сведения об авторах**

**Жук Светлана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net  
**Воробей-Виховская Вера Николаевна** – Медицинский центр «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8. E-mail: vevorobey@yandex.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Юзько О.М., Камінський В.В., Онищук О.Д., Альошина Г.М., Жилка Н.Я., Руденко Н.Г., Юзько Т.А. Допоміжні репродуктивні технології при лікуванні безпліддя в Україні // Жіночий лікар, № 2, 2008. – С. 6.
2. Юзько О. М., Руденко Н. Г. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні // електронний ресурс: <http://lv.bsmu.edu.ua/sanitarno-prosvitnicka-robota-kafedr-universitetu/statti-vistupi-na-teleba> – 28.07.2012
3. Юзько О.М., Юзько Т.А. Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій // Медицини аспекти здоров'я жінки. – № 3 (20). – 2009.
4. Грищенко В.И., Козуб Н.И., Довгаль А.И. Лечение и реабилитация больных с трубно-перитонеальным бесплодием // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 34-37.
5. Жук С.И., Чечуга С.Б. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности // Жіночий лікар. – № 5. – 2008. – С. 14.
6. Савельева Г.М. Клименко П.А., Карева Е.Н., Каплушева Л.М., Клименко М.П., Сукновалова М.В., Бехбудова Л.Х. Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протокол // Лечащий врач-гинекология. – № 3. – 2013.
7. Аншина М.Б. ЭКО. Если вам нужен ребенок // Москва. – 2008.
8. Макацария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
9. Жук С.И., Ус І.В., Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми // Здоров'я України – тематичний номер, грудень 2012 р. – С. 28.
10. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией: факторы гемостаза, маркеры воспалений и генетические факторы // Кардиология, 2007. – 47. – С. 46–54.
11. Аветисян М.А., Витковский Ю.А. Частота встречаемости генотипов полиморфного варианта С807Т в гене ITG A2 среди здоровых респондентов и больных с ишемической болезнью сердца, принимающих и не принимающих аспирин, бурятской и русской национальностей.
12. Вашукова Е.С., Глотов А.С., Канаева М.Д., Полушкина Л.Б., Шабанова Н.А., Татарский П.Ф., Носенко Е.Н., Мертил Б., Жабченко И.А., Похитун М.В., Лившиц Л.А., Зайнуллина М.С., Баранов В.С. Исследование полиморфизма генов системы свертывания крови и фибринолиза у условно здоровых беременных россиянок и Украины // Экологическая генетика, том IX, № 1. – 2011. – С. 70–80.
13. <http://euro-lab.ru/polimorfizm-%E2%80%93675-5g4g-mutatsiyainhibitora-aktivatora-plazminogena-pai-1>
14. Perez-Martinez P., Adarraga-Cansino M. D., Fernandez R. A. de la Puebla, Blanco-Molina A., Delgado-Lista J., Marín C., Ordoñez J.M., Lopez-Miranda J. and Perez-Jimenez F. The -675 4G/5G polymorphism at the Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) gene modulates plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 concentrations in response to dietary fat consumption // British Journal of Nutrition (2008) – 99 – P. 699–702.

Статья поступила в редакцию 18.06.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МЕДИКИ: АУТИЗМ У РЕБЕНКА МОЖНО ВЫЯВИТЬ ЕЩЕ НА СТАДИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Педиатры уверены: аутизм можно диагностировать еще в утробе с помощью обычного УЗИ. У детей с расстройствами аутистического спектра аномально быстро растут мозг и тело в начале второго триместра (где-то на 20-й неделе беременности). И сканирование обязательно это выявит.

Данное открытие дает надежду на разработку диагностических тестов

нового поколения и эффективной терапии, передает Meddaily. Если диагноз поставят еще на стадии внутриутробного развития, то нет никакой необходимости ждать до 3-4 лет, когда обычно появляются симптомы. К этому моменту уже потеряны ценные годы, которые можно потратить на обучение.

Исследование проводилось на базе результатов сканирований. Они де-

лались, начиная с декабря 2008 года. Специалистов особенно интересовали УЗИ 40 детей, у которых впоследствии выявили аутизм, и 140 здоровых детей. В расчет принимали также возраст матерей и прочие факторы.

Эксперты надеются добавить в составленную базу данных больше информации об УЗИ, чтобы получить более полную картину.

Источник: <http://www.rosbalt.ru/>