

Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла

Ю.М. Дука

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У статті дано наукове та практичне обґрунтування своєчасного виявлення материнської тромбофілії на етапі планування вагітності з урахуванням фенотипу жінки.

Мета дослідження: аналіз структури виявлених генних поліморфізмів та їхнього впливу на перебіг гестаційного процесу та систему гемостазу у вагітних залежно від фенотипу.

Матеріали та методи. Було відібрано 175 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 41 років, які були залучені у дослідження та надалі розподілені по групах: I клінічна група (основна) – 120 (68,6%) жінок із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла, II клінічна група (порівняння) – 55 (31,4%) жінок із нормальною масою тіла (ІМТ 20–24,9 кг/м²) та із загрозовими для виношування вагітності симптомами, у яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я.

Результати. Виявлено носійство генів тромбофілії у жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що у жінок з надмірною масою тіла у 6 разів частіше виявляли поліморфізм гена F₂:20210 G>A та у 3–5 разів частіше – у гені F₅-Leiden:1691 G>A за гетеро- та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і мутацією чинника згортання крові F₅-Leiden. Ці жінки належать до групи вкрай високого ризику щодо виникнення тромбоембологічних ускладнень під час вагітності. **Заключення.** Дослідження на материнську тромбофілію необхідно проводити на прегравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок. **Ключові слова:** фенотип, вагітність, невиношування, ожиріння, тромбофілія, гестаційні ускладнення, система гемостазу.

Негативний вплив надмірної маси тіла на здоров'я людини відомий від Гіпократата, якому належить афоризм: «Раптова смерть властивіша тучним, ніж худим». Проте сучасні уявлення про нормальну масу тіла почали формуватися тільки з 30-х років ХХ ст. До цього часу так звані хвороби цивілізації не були істотною проблемою для медицини, що важко боролася з інфекційними захворюваннями. За середньої тривалості життя менше 40 років вплив надмірної маси тіла на здоров'я людини не міг стати об'єктом дослідження. Нині ожиріння належить до найбільш глобальних захворювань [9].

Наявність ожиріння під час вагітності асоційована з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Ускладнення, пов'язані з ожирінням, найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке у більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найбільш несприятливим у клінічних і прогностичних аспектах [6, 11, 12, 17].

Сьогодні особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при ожирінні [10–12, 17]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, тривалий час в акушерстві вони ігнорувалися й впроваджувалися з великим запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. За ожиріння та наявності метаболічних порушень діагностують гіперкоагуляцію, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу. Безсумнівно є роль тромбофілії не тільки у структурі тромбозів та тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, пізній гестоз, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром та інші [1–4, 12, 13, 15, 17].

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) у списку тромбофілій стоїть дещо окремо [2, 5, 7, 8, 15, 16]. На відміну від інших форм генетичної тромбофілії при ГГЦ, немає початкових порушень у системі гемостазу, вони розвиваються опосередковано, при порушенні в роботі ферментних систем, накопиченні гомотеїну (ГЦ) у плазмі крові, розвитку оксидантного стресу. ГГЦ при цьому стає незалежним чинником ризику розвитку тромботичних і акушерських ускладнень (незалежно від віку, діти, наявності інших генетичних мутацій, які призводять до тромбозів), що пов'язано з розвитком артеріальних і венозних тромбозів [5, 7, 8, 15, 16].

Жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує ролі поєднання найбільш поширених тромбогенних форм тромбофілії, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат. Тобто жінок із надмірною масою тіла не відокремлюють із когорти вагітних, а наявну в їхньому організмі низку патогенетичних змін не беруть до уваги під час ведення вагітності.

Мета дослідження: аналіз структури виявлених генних поліморфізмів та їхнього впливу на перебіг гестаційного процесу і систему гемостазу у вагітних залежно від фенотипу; оцінювання впливу міжгенної взаємодії генів-кандидатів тромбофілії та порушення обміну фолатів на виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у вагітних залежно від їхнього фенотипу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «ДОР» (КЗ «ДОПЦС «ДОР») м. Дніпро проводили відбір жінок із загрозою невиношування вагітності та різною масою тіла, гестаційний термін в яких не перевищував 12 тиж. Було відібрано 175 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 41 років, які були залучені у дослідження та надалі розподілені по групах: I клінічна група (основна) – 120 (68,6%) жінок із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла, II

Аналіз акушерського анамнезу у вагітних обох тематичних груп, абс. число (%)

Показник	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55	p
Переривання вагітності:	73 (60,8)	38 (69,1)	0,292
– завмерлі вагітності до 12 тиж	69 (57,5)	35 (63,6)	0,443
– втрати вагітності після 12 тиж	12 (10,0)	3 (5,5)	0,319
– антенатальна загибель плода	2 (1,7)	2 (3,6)	0,418

Примітка. p – Рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2 .

клінічна група (порівняння) – 55 (31,4%) жінок із нормальною масою тіла (ІМТ 20–24,9 кг/м²) та із загрозованими для виношування вагітності симптомами, у яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я.

Надмірну масу тіла діагностували у 50 (41,6%) жінок I клінічної групи, ожиріння I ступеня – у 59 (49,2%), II–III ступеня – в 11 (9,2%) вагітних, середній ІМТ – 30,6±0,3 (95% ДІ: 30,1–31,2) кг/м². У жінок II клінічної групи ІМТ у середньому становив 21,3±0,2 (95% ДІ: 20,8–21,8) кг/м² (p<0,001 між групами за t-критерієм).

Середній вік вагітних у I групі становив 30,9±0,4 (95% ДІ: 30,0–31,8) року, у II групі – 30,3±0,6 (95% ДІ: 29,1–31,5) року (p=0,460 між групами за t-критерієм). Середній гестаційний вік на момент узяття на облік дорівнював 9,39±0,59 (95% ДІ: 8,22–10,56) тиж і 8,42±0,69 (95% ДІ: 7,03–9,81) тиж відповідно по групах (p=0,327 за t-критерієм). Отже, за цими показниками виділені клінічні групи були статистично зіставними (p>0,05).

Окрім загальноклінічних методів дослідження, які рекомендовані Наказами МОЗ № 417 та № 624, у розширеному обсязі за індивідуальною згодою жінки було проведено дослідження 8 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії та поліморфізму 4 генів, що відповідають за обмін фолатів, методом ПЛР у режимі реального часу на базі мережі лабораторій «Sunveo» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АГ № 599651 від 26.12.2011 р.; свідоцтво про атестацію № ПТ-021/12 від 06.04.2012 р.). Для зручності розрахунків кожен геном (гомозигота за алелем 1 – нормальна гомозигота), гетерозигота і гомозигота за алелем 2 – патологічна гомозигота) кодували цифрами 0, 1, 2 відповідно.

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [18], реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США; ліцензійний № AJAR909E415822FA) та MedCalc (MedCalc Software, Belgium) v.9.6.4.0.

Перевірку відповідності розподілу кількісних даних нормальному закону проводили за критеріями Колмогорова–Смірнова з поправкою Лілієфорса. Основні статистичні характеристики представлені у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої величини (95% ДІ), коефіцієнта варіації (C), відносних величин (%). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили із використанням параметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінювання вірогідності відмінностей середніх – за критеріями Стюдента для незв'язаних (t) вибірок; вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Критичне значення рівня значущості (p) приймали за $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами не було виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 2,5 [1,0; 4,0] вагітностей в основній групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у групі

порівняння (p=0,232 за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 [1,0; 2,0] проти 1,0 [1,0; 1,0] відповідно (p=0,086 за U-критерієм). Водночас у жінок із надмірною масою тіла ці показники мали більш значні коливання: коефіцієнти варіації (C) дорівнювали 72,5% і 46,8% відповідно, а при нормальному ІМТ варіація становила 55,9% і 40,6% (p<0,001 і p=0,037 відповідно за критерієм F).

Вагітні обох тематичних груп під час госпіталізації до стаціонару скаржилися на ниючий біль унизу живота – 108 (90,0%) жінок основної групи та 53 (96,4%) групи порівняння (p=0,462 за критерієм χ^2); кров'янисті виділення зі статевих шляхів – 39 (32,5%) та 24 (43,6%) жінок відповідно (p=0,154 за критерієм χ^2); сполучення обох клінічних симптомів спостерігалось у 27 (22,5%) та 22 (40,0%) пацієнток обох клінічних груп відповідно (p=0,017 за критерієм χ^2).

Вагітність настала самостійно за термін у середньому від 1 до 4 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 97 (80,8%) жінок I групи та 48 (87,3%) – II групи (p=0,294 за критерієм χ^2). У 23 (19,2%) жінок основної і в 7 (12,7%) пацієнток групи порівняння вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в одному випадку у I клінічній групі і в двох – у II групі використання ДРТ пояснювалось відсутністю прохідності маткових труб внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза та наявністю спайкової хвороби як результату поширеного зовнішнього ендометріозу. В інших випадках трубний чинник безплідності, як і чоловічий, були виключені. Невдачі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі (напередодні вагітності, яку ми спостерігали) констатували у 7 (5,8%) та 3 (5,5%) жінок обох клінічних груп відповідно (p=0,920 за критерієм χ^2).

Привертав увагу той факт, що у 111 (63,4%) жінок в анамнезі відзначалися випадки переривання вагітності (табл. 1). У тому числі завмерлі вагітності до 12 тиж мали 69 (57,5%) жінок основної групи і 35 (63,6%) пацієнток із групи порівняння (p=0,443 за критерієм χ^2); втрати вагітності після 12 тиж – 12 (10,0%) і 3 (5,5%) вагітні відповідно (p=0,319 за критерієм χ^2).

В одній жінки II клінічної групи констатовано в анамнезі народження дитини із недиагностованим напередодні пологів синдромом Дауна.

Результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії наведені у табл. 2.

З мутацією у гені F₂-протромбін асоціювалися невдачі ЕКЗ (r=0,296, p=0,010), випадки втрати вагітності після 12 тиж в анамнезі (r=0,234, p=0,038), підвищення рівня ГЦ у II триместрі вагітності (r=0,178; p=0,023).

З мутацією у гені F₅-Лейден асоціювалися невдачі ЕКЗ (r=0,287; p=0,013) – 4 з 10 випадків (40,0%) проти 7 з 64 (10,9%) випадків у жінок, серед яких не було імплантаційних втрат вагітності, а також порушення рівня плацентажії (r=0,157; p=0,038). Був виявлений статистично значущий взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла в жінок і мутацією чинника згортання крові F₇ (r=0,155; p=0,040).

Зміни у гені F₇ справляють протективний ефект щодо ризику розвитку тромбоемболії. Заміна гуаніну (G) на аденін (A) у позиції 10976 (генетичний маркер G10976A) призводить до зміни біохімічних властивостей чинника VII, у якому відбувається заміна амінокислоти аргінін на глутамін.

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії

Ген	Поліморфізм	Результат	I клінічна група, n (%)	II клінічна група, n (%)	r (p)
F ₂ -протромбін (фактор II згортання)	F ₂ :20210 G>A	0	114 (95,0)	55 (100)	0,128 (p=0,092)
		1	6 (5,0)	-	
F ₅ -Лейден (фактор V згортання)	F ₅ :1691 G>A	0	95 (79,2)**	52 (94,5)	0,260 (p=0,001)
		1	18 (15,0)	3 (5,5)	
		2	7 (5,8)	-	
F ₇ (фактор VII згортання)	F ₇ :10976 G>A	0	76 (63,3)*	44 (80,0)	0,155 (p=0,040)
		1	41 (34,2)*	10 (18,2)	
		2	3 (2,5)	1 (1,8)	
F ₁₃ A ₁ (фактор XIII згортання)	F ₁₃ A ₁ :9 G>T	0	59 (49,1)	33 (60,0)	0,105 (p=0,165)
		1	53 (44,2)	18 (32,7)	
		2	8 (6,7)	4 (7,3)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB:-455 G>A	0	45 (37,5)	27 (49,1)	0,194 (p=0,010)
		1	54 (45,0)	24 (43,6)	
		2	21 (17,5)	4 (7,3)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI:-675 5G>4G	0	18 (15,0)	15 (27,3)	0,180 (p=0,017)
		1	53 (44,2)	27 (49,1)	
		2	49 (40,8)*	13 (23,6)	
ITGA2-α ₂ інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2-α ₂ :807 C>T	0	53 (44,2)	20 (36,4)	-0,106 (p=0,162)
		1	54 (45,0)	24 (43,6)	
		2	13 (10,8)	11 (20,0)	
ITGB3-β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3-β:1565 T>C	0	76 (63,3)	37 (67,3)	0,046 (p=0,546)
		1	41 (34,2)	18 (32,7)	
		2	3 (2,5)	-	

Примітки: * – p<0,05, ** – p<0,01 між групами за критерієм χ²;

r – коефіцієнт кореляції між показником і наявністю у жінки надмірної маси тіла (p – значущість коефіцієнта кореляції).

тамін. Зниження активності F₇ у результаті заміни сприяє зменшенню тромбоутворення.

Для клінічної практики важливо було дослідити сполучення виявлених патологічних та гетерозиготних форм F₅ і F₇ у жінок тематичних груп, що пояснювало б факт виживання у позаутробному житті гомозигот за алелем 2 гена F₅-Лейден. У 10 випадках спостерігалось сполучення мутацій F₅-Лейден:1691 G>A та F₇: 10976 G>A, а у 7 випадках сполучення F₅-Лейден: 1691 G>G та F₇: 10976 G>A. Тобто усі випадки патологічної гомозиготи за алелем F₅-Лейден сполучались із гетерозиготним поліморфізмом гена F₇. Саме цей факт свідчив про можливість зниження ризиків підвищеного тромбоемболізму у таких жінок.

Регуляція гена PAI-1 здійснюється трансформіновим чинником β, інтерлейкіном-1, TNF-α, тромбіном та ін. Слід зазначити, що у промоторі гена PAI-1 розташований глюкозочутливий ЦАГА-бокс. Проте однієї гіперглікемії для ефективної активації гена PAI-1 недостатньо. Було встановлено, що гіперінсулінемія у поєднанні з гіперглікемією і гіпертригліцеридемією призводять до значного підвищення експресії цього гена і відповідно до підвищення концентрації PAI-1 у крові [2, 3, 11, 17]. Тобто поєднання цих чинників спостерігається при метаболічних порушеннях внаслідок ожиріння, а саме: значне відкладання жирової тканини зумовлює високою мірою інгібіцію фібринолітичної активності. Про це свідчить вірогідна асоціація носійства поліморфізму цього гена з підвищенням рівня фібриногену (r=0,158; p=0,037), який є додатковим маркером метаболічних порушень при ожирінні.

Аналіз поліморфізму гена F₁₃A₁: 9 G>T у жінок по групах не виявив статистично значущої кореляції з ІМТ (r=0,134; p=0,077). Водночас встановлена вірогідна кореляція носійства поліморфізму цього гена зі зниженням рівня протеїну, асоцій-

ваного з вагітністю у I триместрі (PPAP-A, МоМ) – r=-0,153 (p=0,043), виявленням вовчакового антикоагулянта (ВА) – r=0,228 (p=0,002), зниженням агрегації тромбоцитів – r=-0,194 (p=0,010) і ступеня ретракції – r=-0,162 (p=0,032), результатами патогістологічного дослідження плаценти (ПГД) – r=0,214 (p=0,005), які свідчили про хронічну недостатність фетоплацентарного комплексу у стадії компенсації. Цей поліморфізм зумовлював підвищену кровоточивість у цих жінок. Їм були притаманні носові та ясневі кровотечі, а також у разі виникнення відшарування оболонок утворювалась більш об'ємна гематома, ніж за відсутності поліморфізму у цьому гені.

Наявність поліморфізму гена ITGA2-α₂ інтегрин: 807 C>T свідчить про генетичну схильність до раннього тромбоемболізму. Виявлення подібних мутацій у жінок обох тематичних груп не було статистично достовірним, однак патологічна гомозигота спостерігалась вдвічі частіше у жінок із нормальною масою тіла: 11 (20,0%) випадків проти 13 (10,8%) у жінок з надмірною масою тіла (p=0,102 за критерієм χ²). Виявлені поліморфізми корелювали із підвищенням активованого частково тромбопластинового часу – АЧТЧ (r=0,158; p=0,037), тромбінового часу (r=0,156; p=0,039) й агрегації тромбоцитів (r=0,166; p=0,028), що пояснювалось присутністю на поверхні тромбоцитів рецепторів, які є комплексом білків інтегринів. Зміни властивостей рецепторів призводять до збільшення швидкості адгезії тромбоцитів. Саме тому при визначенні подібного поліморфізму у жінок спостерігалось зниження кількості тромбоцитів у венозній крові, що свідчило про активацію судинно-тромбоцитарної ланки згортальної системи.

Результати дослідження поліморфізму генів, що кодують фолатний цикл, наведені у табл. 3.

За результатами кореляційного аналізу встановлені стати-

Таблиця 3

Характеристика виявлених поліморфізмів генів фолатного циклу у жінок тематичних проспективних груп

Ген	Поліморфізм	Результат	I клінічна група, n (%)	II клінічна група, n (%)	r (p)
MTHFR:677 (метилентетра-гідрофолат-редуктаза)	MTHFR:677 C>T	0	43 (35,8)	21 (38,2)	-0,021 (p=0,781)
		1	68 (56,7)	26 (47,3)	
		2	9 (7,5)	8 (14,5)	
MTHFR:1298 (метилентетра-гідрофолат-редуктаза)	MTHFR:1298 A>C	0	55 (45,8)	33 (60,0)	0,127 (p=0,093)
		1	53 (44,2)	18 (32,7)	
		2	12 (10,0)	4 (7,3)	
MTR (MTR:2756)- B ₁₂ -залежна метіонінсинтаза	MTR:2756 A>G	0	85 (70,8)	31 (56,4)	-0,127 (p=0,094)
		1	31 (25,8)*	24 (43,6)	
		2	4 (3,4)	-	
MTRR (MTRR: 66 метіонін-синтаза- редуктаза)	MTRR: 66 A>G	0	31 (25,8)	9 (16,4)	-0,058 (p=0,446)
		1	54 (45,0)	30 (54,5)	
		2	35 (29,2)	16 (29,1)	

Примітка: * – p<0,05 між групами за критерієм χ^2 ;

r – коефіцієнт кореляції Спірмена між показником і наявністю у жінки надмірної маси тіла (r – значущість коефіцієнта кореляції).

Таблиця 4

Рівні гомоцистеїну (ммоль/л) у пацієнток тематичних груп за триместрами вагітності

Термін спостереження	I клінічна група, n=120		II клінічна група, n=55		p між групами за t-критерієм
	n	M±m (95%DI)	n	M±m (95%DI)	
I триместр вагітності	118	6,83±0,19 (6,44-7,21)	53	7,03±0,25 (6,53-7,53)	0,543
II триместр вагітності	116	5,60±0,14 (5,32-5,88)	49	5,34±0,19 (4,95-5,72)	0,299
III триместр вагітності	109	4,83±0,14 (4,55-5,11)	48	4,51±0,16 (4,20-4,83)	0,178

Примітка. В усіх випадках порівнянь середніх рівнів гомоцистеїну у групах у динаміці спостереження p<0,001 порівняно з I триместром за t-критерієм Стьюдента для залежних вибірок.

стично значущі взаємозв'язки мутації генів, що кодують обмін фолатів, із такими факторами: поліморфізм гена MTR:2756-B₁₂-залежної метіонінсинтази асоціювався зі спадковою схильністю до надмірної маси тіла (r=0,188; p=0,013); мутації гена MTHFR:677 прямо корелювали зі збільшенням ступеня агрегації (r=0,150; p=0,048) і ретракції тромбоцитів (r=0,163; p=0,030); генетичні мутації з боку MTRR:66 асоціювались із загрозою переривання вагітності до 12 тиж (r=0,154; p=0,042), аномальним передлежанням плаценти (r=0,148; p=0,050), підвищенням рівня фібриногену (r=0,151; p=0,046).

На сьогодні дані про частоту ГПЦ у вагітних із загрозою невиношування й у жінок з обтяженим акушерським анамнезом, концентрації ГПЦ під час фізіологічної вагітності, дозування застосування препаратів групи В мають неоднозначну відповідь.

Із метою визначення закономірностей у частоті та вираженості ГПЦ у пацієнток із загрозою переривання вагітності, а також оцінювання патогенетично обґрунтованих способів медикаментозної корекції цього стану ми проводили визначення рівнів ГПЦ за триместрами вагітності, тому що фізіологічною особливістю під час вагітності є його зниження у міру прогресування терміну гестації. Кількість спостережень за триместрами в групі була різною у зв'язку з втратами вагітності та недоношуванням вагітності під час спостереження.

Під час вивчення рівнів ГПЦ за триместрами вагітності (табл. 4) статистично значущих взаємозалежностей з ІМТ не виявлено (p>0,05).

Привертав увагу той факт, що для I та II триместрів вагітності був характерний підвищений рівень ГПЦ порівняно з нормами, що регламентуються. Невідповідність біохімічного маркера нормативним показникам клінічно відображалася на перебігу вагітності. Ці показники у I і II триместрах були

вищими у жінок із наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі: 7,16±0,19 (95% ДІ: 6,77–7,54) проти 6,45±0,25 (95% ДІ: 5,94–6,95) у I триместрі (p=0,027 за t-критерієм) та 5,69±0,14 (95% ДІ: 5,42–5,95) проти 5,15±0,21 (95% ДІ: 4,82–5,48) у II триместрі (p=0,050). Відповідні коефіцієнти кореляції становили: r=0,160, p=0,036 і r=0,184; p=0,018.

Підвищений рівень ГПЦ у I та II триместрах прямо корелював з ускладненим перебігом першої половини вагітності (r=0,211, p=0,006 і r=0,215, p=0,005 відповідно за триместрами) та загрозою її переривання у другу половину (r=0,183, p=0,022 і r=0,145, p=0,069 відповідно). Установлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ГПЦ у I та II триместрах вагітності у жінок обох тематичних груп із рівнем вільного естріолу у терміні гестації 16–18 тиж: r=-0,255, p=0,002 та r=-0,193, p=0,018 відповідно. Це доводило важливість впливу ГПЦ на формування повноцінного фетоплацентарного комплексу, а отримані кореляційні залежності – про формування його недостатності. Виражене зниження вільного естріолу, постійно низька величина або недостатнє підвищення рівня естріолу, які спостерігалися при підвищенні рівня ГПЦ в обстежених жінок, свідчили про порушення з боку фетоплацентарної системи. Усе це призводило до формування ризиків виникнення патологічних станів, які пов'язані з порушенням матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, а також утруднюють обмін попередників синтезу естрогену між плацентою та плодом, порушують ферментативну активність плаценти, негативним чином впливають на процеси життєдіяльності плода.

Під час аналізу результатів гемостазіограми, яку досліджували під час взяття на облік (табл. 5), достовірна кореляція з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТЧ (r=-0,193; p=0,010).

Середні показники гемостазиограми у вагітних тематичних груп під час взяття на облік, Ме [25%, 75%]

Показник	Клінічні групи		p між групами за U-критерієм
	I (основна), n=120	II (порівняння), n=55	
Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), с	26,0 [24,1; 29,0]	28,0 [25,0; 34,0]	0,050
Тромбіновий час розведення (ТЧ), с	17,6 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,477
РФМК, мг/л	0,35 [0,155; 0,44]	0,36 [0,21; 0,43]	0,623
NR (скринінг ВА)	1,020 [0,995; 1,145]	1,040 [1,00; 1,120]	0,773
Агрегація тромбоцитів, с	16,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 18,0]	0,872
Фібринолітична активність, %	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,539
Ступінь ретракції, %	54,0 [52,0; 56,0]	54,0 [52,0; 54,0]	0,423

Таблиця 6

Коливання показників тромбінемії у вагітних тематичних груп, Ме [25%, 75%]

Показник	Під час взяття на облік (9,1±0,5 тиж гестації)		Напередодні пологів у терміні вагітності 37-40 тиж	
	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55
Фібриноген, г/л	3,49 [2,61; 4,32]	3,36 [2,62; 3,88]	5,21 [4,31; 6,40]	4,24 [3,67; 5,33]
p між групами за U-критерієм	-	0,238	-	<0,001
D-димер, мкгФЕО/мл	0,320 [0,200; 0,565]	0,253 [0,200; 0,490]	1,380 [0,894; 1,890]	1,200 [0,620; 1,650]
p між групами за U-критерієм	-	0,201	-	0,086

Примітка. У всіх випадках порівняння показників у динаміці p<0,001 за критерієм Вілкоксона.

Взаємозв'язок показників гемостазиограми з мутацією генів тромбофілії та фолатного циклу відзначали у парах: АЧТЧ – ген F₅-Лейден (r=-0,153; p=0,043), АЧТЧ – ген MTHFR:1298 (r=0,151; p=0,046), агрегація тромбоцитів – F₂-протромбін (r=0,149; p=0,049), агрегація тромбоцитів – ген F_{13A1} (r=-0,194; p=0,010), показник NR – ген F_{13A1} (r=0,228; p=0,002), ступінь ретракції – ген F_{13A1} (r=-0,162; p=0,032), ступінь ретракції – ген MTHFR:677 (r=0,163; p=0,030).

Коливання рівня D-димеру та фібриногену як одних з основних характеристик тромбінемії, які досліджували під час взяття на облік та у III триместрі вагітності, наведені у табл. 6.

Показники фібриногену і D-димеру під час взяття на облік не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію. Достовірного зв'язку цих показників з ІМТ у початковий період не спостерігалося. В останні терміни гестації середній рівень фібриногену в жінок із надмірною масою тіла на 22,9% перевищував такий показник у II клінічній групі (p<0,001), а коефіцієнт кореляції показника з ІМТ становив r=0,270 (p<0,001).

Високі рівні D-димеру в крові вагітної асоціювалися з неповним передлежанням плаценти (r=0,167; p=0,027) й ускладненнями гестації (r=0,185; p=0,032), а в пологах – із затримкою частин посліду (r=0,215; p=0,011). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності (r=0,153; p=0,043) та пологів (r=0,323; p<0,001). Зокрема, зростає ризик переривання вагітності (r=0,18; p=0,022), преєклампсії (r=0,179; p=0,036), затримки частин посліду (r=0,283; p<0,001).

За результатами кореляційного аналізу встановлено прямі зв'язки підвищеної концентрації сироваткового фібриногену з мутацією таких генів тромбофілії і фолатного циклу, як: ген F₅-Лейден (r=0,199; p=0,011), гени Серпін 1 (r=0,178; p=0,022) та MTRR:66 (r=0,151; p=0,046). Високі

рівні D-димеру у вагітних асоціювалися зі зниженням АЧТЧ (r=-0,154; p=0,049), підвищенням РФМК (r=0,155; p=0,047).

Отже, наведені вище факти обґрунтували актуальність проведених досліджень: визначення генетичних причин обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу на genaх-кандидатах, що мають відношення до тромбофілії та метаболізму фолієвої кислоти, а також функціонування ренін-ангіотензинової системи.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено носійство генів тромбофілії у жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що у жінок з надмірною масою тіла у 6 разів частіше виявляли поліморфізм гена F₂:20210 G>A та у 3–5 разів частіше – у гені F₅-Лейден:1691 G>A за гетеротагомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і мутацією чинника згортання крові F₅-Лейден. Ці жінки належать до групи вкрай високого ризику щодо виникнення тромбогеморагічних ускладнень під час вагітності.

2. Аналіз генів фолатного циклу виявив високий відсоток спостереження поліморфізму MTHFR:677 C>T у 64,2% випадків у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням та у 61,8% – у жінок із нормальною масою тіла. Однак частота визначення поліморфізму з боку MTHFR:1298 A>C була нижчою у вагітних із надмірною масою тіла – 54,2% випадків проти 40,0% у пацієнток без ожиріння. Статистично значущі відмінності спостерігалися у поліморфізмі гена MTR:2756 A>G: гетерозиготна мутація була характерніша для жінок із нормальною масою тіла – 43,6% проти 25,8% у жінок з ожирінням.

3. Дослідження на материнську тромбофілію необхідно проводити на прегравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок.

2017
10 років в Україні

200
Відкрито двохсотий кабінет
для прийому клієнтів

10 РОКІВ
здоров'я в цифрах



Материнская тромбофилия как предиктор возникновения акушерских осложнений и перинатальных потерь у женщин с невынашиванием беременности в зависимости от массы тела
Ю.М. Дука

В статье дано научное и практическое обоснование своевременного выявления материнской тромбофилии на этапе планирования беременности с учетом фенотипа женщины.

Цель исследования: анализ структуры выявленных генных полиморфизмов и их влияние на течение гестационного процесса и систему гемостаза у беременных в зависимости от фенотипа.

Материалы и методы. Было отобрано 175 женщин с угрозой невынашивания беременности в возрасте от 20 до 41 лет, которые были привлечены в исследование и в дальнейшем распределены по группам: I клиническая группа (основная) – 120 (68,6%) женщин с угрозой невынашивания беременности на фоне избыточной массы тела, II клиническая группа (сравнения) – 55 (31,4%) женщин с нормальной массой тела (ИМТ 20–24,9 кг/м²) и с угрожающими для вынашивания беременности симптомами, в которых было проведено углубленное изучение состояния здоровья.

Результаты. Выявлено носительство генов тромбофилии у женщин с невынашиванием беременности в 100% случаев независимо от массы тела. Однако установлено, что у женщин с избыточной массой тела в 6 раз чаще выявляли полиморфизм гена F₂: 20210 G>A и в 3–5 раз чаще – в гене F₅-Leiden: 1691 G>A с гетеро- и гомозиготным полиморфизмом соответственно, что свидетельствовало о взаимосвязи между наличием избыточной массы тела у женщин и мутацией фактора свертывания крови F₅-Leiden. Эти женщины принадлежат к группе крайне высокого риска развития тромбгеморрагических осложнений во время беременности.

Заключение. Исследование на материнскую тромбофилию необходимо проводить на прегравидарном этапе с целью проведения своевременного патогенетически обоснованного лечения с акцентом на лечение в фертильном цикле, что позволит улучшить перинатальные исходы у этих женщин.

Ключевые слова: фенотип, беременность, невынашивание, ожирение, тромбофилия, гестационные осложнения, система гемостаза.

Maternal thrombophilia, as a predictor of the onset of obstetric complications and perinatal losses in women with loss of pregnancy, depending on body weight
Yu. M. Duka

The article gives a scientific and practical justification for the timely detection of maternal thrombophilia at the stage of pregnancy planning taking into account the phenotype of a woman.

The objective: analysis of the structure of the revealed gene polymorphisms and their effect on the course of the gestational process and the hemostasis system in pregnant women, depending on the phenotype.

Patients and methods. A total of 175 women with a threat of miscarriage at the age of 20 to 41 years were selected, who were recruited and further divided into groups: I clinical group (primary) – 120 (68.6%) women with a threat of miscarriage, body weight, II clinical group (comparisons) – 55 (31.4%) of women with normal body weight (BMI 20-24.9 kg/m²) and with symptoms threatening to bear pregnancy, in which an in-depth study of the state of health was conducted.

Results. The carriage of thrombophilia genes in women with miscarriage was revealed in 100% of cases regardless of body weight. However, it was found that the polymorphism of the F2 gene: 20210 G>A and 3-5 times more often in the F5-Leiden gene: 1691 G>A with hetero- and homozygous polymorphism, respectively, was found to be 6 times more frequent in women with excess body weight, respectively. testified to the relationship between the presence of excess body weight in women and the mutation of the clotting factor F5-Leiden. These women belong to the group of extremely high risk of thrombohemorrhagic complications during pregnancy.

Conclusion. A study on maternal thrombophilia should be conducted at the pre-vaginal stage in order to conduct timely pathogenetically based treatment, with emphasis on treatment in the fertile cycle, which will improve the perinatal outcomes in these women.

Key words: phenotype, pregnancy, loss of pregnancy, obesity, thrombophilia, gestational complications, hemostasis system.

Сведения об авторе

Дука Юлия Михайловна – Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-52-62, (050) 320-52-83. E-mail: rduka@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений – Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина – Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
2. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике – П.А. Кирущенко, Р.Г. Шмаков, Е.В. Андамова [и др.] – Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 101–106.
3. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» – В.О. Бицадзе. – М., 2004. – 41 с.
4. Бондарь Т.П. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных – Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова – Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 119–120.
5. Газиева И.А. Полиморфизмы генов фолатного обмена и показатели функционального состояния эндотелия в ранние сроки беременности: факторы риска развития гестационных осложнений – И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, В.В. Ковалев – Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 57–62.
6. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности – Е.В. Алегина, Н.К. Тетрашвили, А.А. Агаджанова [и др.] – Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 25–31.
7. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности – А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова. – М.: Триада-Х, 2005. – 216 с.
8. Гомоцистеин, полиморфизм гена MTHFR и осложнения беременности – Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова [и др.] – Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
9. Дедов И.И. Морбидное ожирение – под ред. И.И. Дедов – М.: МИА, 2014. – 608 с.
10. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе – В.Ф. Долгушина, Н.К. Веренина – Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 27–31.
11. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом – Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Донина [и др.] – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 351–43.
12. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии – А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. – М.: ООО «МИА», 2006. – 480 с.
13. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбофилии: готовности – А.П. Момот. – Барнаул: Изд-во Алтайск. гос. ун-та, 2011. – 138 с.
14. Момот А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека – А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л.П. Цыпкина – Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 4–9.
15. Озолина Л.А. Значение гипергомоцистеинемии и возможности ее коррекции в акушерской практике / Л.А. Озолина // Здоров'я України. – 2008. – № 10. – С. 63–66.
16. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин [и др.] // Вестник новых мед. технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 23–28.
17. Пшеничникова Е.Б. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом – Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, А.Д. Макацария – Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 15–19.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

Статья поступила в редакцию 24.10.17