

©В.Ф. Нагорна, Р.І. Гонга, Т.Г. Бощенко

ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ПРИ КЛІНІЧНИХ ТА ПРИХОВАНИХ ФОРМАХ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

Одеський національний медичний університет

ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ПРИ КЛІНІЧНИХ ТА ПРИХОВАНИХ ФОРМАХ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ. Наведені результати генетичного тестування за 7 факторами системи гемостазу у 30 пацієнток вагітних та в післяпологовому періоді, об'єднаних в одну групу ускладненнями, які спільні за механізмами утворення – тромбоутворення в плаценті, в центральних або в периферійних венах. Клінічно ці ускладнення маніфестувались тяжкою преєклампсією, ЗВУР, ПВНРП, тромбозами вен під час вагітності та після родорозродження. Знайдено поліморфізм генів MTHFR у 33,3 %, F 5 G1691A у 23,3 %, F I G455A у 36,7 %. Найбільш частими були мутації генів протизгортальної системи: гену PAI-1 у 93,3 % загальній групі (при тромбозах у 100 %), гену ACE у 60 %, ITGB у 40 % обстежених. У більшості жінок поєднувались мутації різних генів. У всіх обстежених ускладнення розвинулись на фоні факторів ризику: кесарів розтин, інфекції, гормональна терапія, постільний режим. Поєднання генетичних порушень та факторів ризику по тромбоутворенню слід виявляти на початку вагітності та проводити тромбопрофілактику під час вагітності, після пологів і кесаревого розтину.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ И СКРЫТЫХ ФОРМАХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ. Приведены результаты генетического тестирования по факторам системы гемостаза у 30 пациенток беременных и в послеродовом периоде, объединенных в одну группу общностью механизмов осложнений – тромбообразование в плаценте, в центральных или периферических венах и клинически манифестировались тяжелой преэклампсией, ЗВУР, ПОНРП, тромбозами вен во время беременности и после родоразрешения. Обнаружен полиморфизм генов MTHFR у 33,3 %, F-5 G1691A у 23,3 %, F-1 G455A у 36,7 %. Наиболее частыми были мутации генов противосвертывающей системы гена PAI-1 у 93,3 % в общей группе (при тромбозах – у 100 %), гена ACE – у 60 %, ITGB – у 40 % обследованных. У большинства наблюдаемых сочетались мутации разных генов. У всех обследованных осложнения развились на фоне факторов риска: кесарево сечение, инфекции, гормональная терапия, постельный режим. Сочетание генетических нарушений и факторов риска по тромбообразованию должно быть выявлено в начале беременности, требует проведения тромбопрофилактики во время беременности после родов и обязательно после кесарева сечения.

GENETIC POLYMORPHISM IN CLINICAL AND HIDDEN FORMS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN OBSTETRIC PRACTICE. The results of genetic testing for the factors of hemostasis in 30 patients during pregnancy and the postnatal period, members of a single group of common mechanisms of complications – thrombogenesis in the placenta, in the central or peripheral veins and clinically manifest severe preeclampsia, intrauterine growth retardation, premature abruption of normally situated placenta, venous thrombosis during pregnancy and after delivery. Detected polymorphism of genes of MTHFR at 33,3 %, F-5G1691A at 23,3 %, F-1G455A at 36,7 %. Most frequent were mutations in genes of the anticoagulant system gene PAI-1 at 93,3 % in a general group (at thromboses – at 100 %), gene ACE- at 60 %, ITGB – at 40 % examined. In majority of observed were combined mutations of different genes. At all examined, complications developed on a background the factors of risk: caesarian section, infections, hormoneotherapy, confinement to bed. Combination of genetic violations and risk factors of thrombogenesis must be detected at the beginning of pregnancy, requires the leadthrough prevention of thrombogenesis during pregnancy, after births and necessarily after caesar sections.

Ключові слова: ускладнення гестації, гени факторів згортання крові.

Ключевые слова: осложнения гестации, гены факторов свертывания крови.

Key words: gestation complications, genes of hemopexis factors.

ВСТУП. Прогрес в розумінні механізмів тромбозів, відкриття антифосфоліпідного синдрому і нових генетичних форм тромбозів дали можливість встановити їх значення не тільки в структурі тромбозів, але і в патогенезі більшості акушерських ускладнень. Так більшість дослідників єдиної думки про те, що тромбозів чітко прослідковуються в патогенезі мимовільних викиднів, антенатальної загибелі плоду, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плоду (ЗВУР), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), гестозів, тромбоемболічних ускладнень (1,2).

В системі гемостазу, при фізіологічній вагітності, завдяки дивовижній пластичності системи, розвивається адаптація, яка характеризується посиленням загально коагуляційної ланки крові за рахунок підвищення концентрації факторів згортання крові і зни-

ження концентрації факторів антикоагуляційної ланки. Ці зміни направлені на забезпечення гемостазу під час пологів. Система гемостазу реабілітується через багато тижнів після пологів. Природно, що під час вагітності збільшується ризик тромбозів (3,4,5).

У частині цих вагітних в генах згортання крові виявляють асоціацію мутацій і особливо сполучень їх функціонально несприятливих алелей. Ці мутації можуть бути спадковими або вродженими, у вагітних з такими дефектами адекватної перебудови системи гемостазу не відбувається (5).

Ціль: вивчити спектр генів системи гемостазу у вагітних з ускладненнями тромботичного характеру під час вагітності і післяпологового періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під наглядом знаходилось 30 вагітних та породіль, вагітність яких ускладнилась гострим ПВНРП в терміні 35–39 тижнів – 10 лю-

дей, прееклампсією тяжкого ступеню – 10 вагітних, тромбозами (тромбофлебіти верхніх і нижніх кінцівок, ілеофemorальний тромбоз) – 10 породіль. Ці пацієнтки об'єднанні в одну групу спільністю патогенезу виниклих ускладнень – порушеннями в системі гемостазу.

Клінічна характеристика груп:

I-ша група (n=10) – пацієнтки, у яких під час вагітності та в післяпологовому періоді діагностовано тромбози. Тільки 2 із 10 пацієнток розроджені шляхом ургентного кесаревого розтину у зв'язку з клінічно вузьким тазом і дистресом плоду, у 8 вагітних пологи проведені через природні пологові шляхи. Вік пацієнток 28–30 років, 4 із них були у віці 35 років. У 3 вагітних була варикозна хвороба, одна з них страждала з віку 16 років, тютюнопаління відзначено у 6 пацієнток, у 2 – гормональна контрацепція перед дійсною вагітністю, у 1 – тривале використання гініпра-лу, у 2 – гостра респіраторно вірусна інфекція (ГРВІ), використання таміфлю та тривалий постільний режим у 5 пацієнток, у 4 – ЗВУР плода, запорами страждали 3 жінки, 8 із 10 були первістками. Сімейний анамнез тромбозів відмічено у 2 вагітних. У однієї пологи ускладнились розривом стінок піхви. Фактори ризику у всіх зустрічались в поєднанні 3 і більше: варикозна хвороба + паління + гормональна контрацепція + кесарів розтин; паління + тривалий постільний режим + кесарів розтин; гормональна контрацепція + тривалі запори + ЗВУР; варикозна хвороба + часті запори + тахікардіальний синдром + розрив стінок піхви під час пологів та ін.

Аналіз анамнезу хвороби і життя говорить про те, що в практичній роботі і в класифікаціях недооцінюються перераховані в досліджуваній групі фактори ризику. У 9 пацієнток було діагностовано тромбофлебіти нижніх кінцівок, підключичних вен, у 1 – ілеофemorальний тромбоз. Час маніфестації ускладнень: 2-а доба – 1 хвора, найбільш частіше – 7-10 доба; у двох – 20 і 38 доба після пологів. У двох – в терміні 32 і 36 тижнів тромбози розвинулись під час вагітності, у двох – після кесаревого розтину, у шести – після пологів.

II-а група (n=10) – пацієнтки з гострим передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПВНRP). Вік у 6 пацієнток складає до 30, у 4 – 33–40 років; первісток – 5, повторнонароджуваних – 5, із них одна багатонароджуюча; у 2-х – в анамнезі завершення вагітності, застосування гестагенів у великих дозах (1200 мг/доба) під час вагітності – у 3-х, інфекції під час вагітності – у 5; тяжка прееклампсія – у 4; передчасний розрив навколоплідних оболонок – у 3; ЗВУР – у 4; міопія – у однієї. ПВНRP наступило у різні терміни вагітності від 21 до 40 тижнів. 9 пацієнток розроджені шляхом кесаревого розтину. Прибавка ваги у 4-х – від 15 до 20 кг, ожиріння, яке мало місце до вагітності – у однієї. В аналізах крові звертає на себе увагу концентрація тромбоцитів (>409 000 або <228 000).

Необхідно відмітити, що характеристика факторів ризику 2-ї групи відрізняється від 1-ї групи: у 2-ї групі переважають інфекції, гестоз.

III-я група (n=10) – прееклампсія тяжкого ступеню. Вік пацієнток: 5 пацієнток до 30 років, 5 у віці 34–38 років. 9 пацієнток були первістками, 1 повторнонароджу-

юча. Гестаційний термін, у якому було необхідне до-строкове завершення вагітності – 25–35 тижнів. Пре-еклампсія у 3 вагітних розвинулась на фоні гломеру-лонефриту, у 7 – ускладнилась ЗВУР, у всіх клінічні симптоми гестозу починались до 30 тижнів, у 2-х – застосовувалась гормональна контрацепція перед дійсною вагітністю, сімейний анамнез тромбозів від-мічено у однієї хворої.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВО-РЕННЯ. У даній роботі проведено дослідження наступних генетичних маркерів тромбофілії: 1. MTHFR – ген метилентетрагідрофолатредуктазы ферменту, що забезпечує метаболізм фолієвої кислоти і вітаміну В12 є ключовим ферментом фолатного циклу, відіграє основну роль у синтезі метіоніну із гомоцистеїну. Описано 2 різновиди поліморфізму гена MTHFR: мутації C677T та A1298C. Поєднання гетерозиготності 677T і 1298C веде до підвищення концентрації гомоцистеїну і зниження рівня фолату, як при гомозиготності 677T. Підвищення частоти алеля C677T зазначено при гестозі, відшарування плаценти, ЗВУР, антенатальній смерті плоду, мимовільному аборті.

Гени факторів згортання крові: F5, F7, F2, ITGB3, FGB.

F5 (фактор V згортання крові) – лейденська мутація G169/A (заміна аргініну на глутамін), Arg506Gln (аргінін на глутамін) – це синоніми однієї і тієї ж мутації. При даній мутації підвищується схильність до тромбозів. В європейській популяції гетерозиготність зустрічається у 4–6 % населення, гомозиготне носійство вкрай рідко. У гетерозиготних носіїв мутації Лейдена (генотип G/A) на тлі прийому КОК ризик тромбозів підвищується в 6–9 разів, а при генотипі A/A ризик тромбозів церебральних судин в 30 разів вище, ніж у тих, хто не має цієї мутації.

F2 (протромбін) – мутація гена протромбіну G20210A, характеризується заміною нуклеотиду гуаніну на аденін в позиції 20210. При цієї мутації рівень протромбіну може бути в 1,5–2 рази вище, ніж у нормі. Гетерозиготними носіями генів є 2–3 % представників європейської раси, гомозиготний варіант мутації зустрічається дуже рідко у 0,1 % людей і пов'язаний з ризиком тромбоутворення. Дана мутація є фактором ризику таких ускладнень, як при лейденській мутації (невиношування, плацентарна дисфункція, антенатальна загибель плоду, гестози, ЗВУР, ПВНRP). У групі ризику перебувають люди з а алелями G/A, A/A/.

FGB – (фактор – I) поліморфізм 455G/A.

Мутація 455A призводить до підвищення рівня фібриногену у крові на 10–30 %, збільшуючи ризик утворення тромбів, особливо при пошкодженні кровоносних судин, коли фібриноген переходить в фібрин – основний компонент тромбів. У групі ризику перебувають люди з алелями G/A, A/A.

ACE – ген ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ). Серед генів, алельний поліморфізм яких визначає підвищення ризику артеріальної гіпертензії. Це пов'язано, насамперед, з тим, що делеція в інтроні 16 цього гена (випадання 287 пар основ) призводить до підвищення активності АПФ, що тягне за собою збільшення продукції ангіотензину II і прискорення деградації брадикініну.

PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену 1-го типу. Це основний інгібітор активатора плазміногену (60 % загальної інгібіторної активності відносно активаторів плазміногену в плазмі) і тим самим відіграє найважливішу роль в регуляції фібринолізу. Підвищення PAI-1 пов'язане з ризиком тромбозів. Факторів PAI-1 і PAI-2 відводиться домінуюча роль в регуляції фібринолізу. Підвищення концентрації PAI-1 спостерігається приблизно у 30 % пацієнтів з тромбофілією. Особливе місце серед тромбофілічних станів займають післяопераційні тромбози глибоких вен, при яких часто відзначається підвищення рівня PAI-1, як білка гострої фази. Рівень PAI-1 підвищується при гестозах, ПВНРП, є маркером тромбоемболічних ускладнень, ризик яких підвищується при вагітності.

ITGB3 – тромбоцитарний рецептор фібриногену. Поліморфізм ITGB3: 1565T>C, алель T/T нейтральний, носії T/C та C/C становлять групу ризику, частота в популяції становить 20-30%. Даний поліморфізм свідчить про зміну властивостей рецептора, які призводять до гіперагрегації тромбоцитів, низької ефективності терапії аспірином, підвищеному ризику тромбоемболії.

Тромбофілія розвивається при стійкості цих чинників до руйнуючій дії APC при лейденській мутації. В організмі виникають умови, що сприяють гіперактивації протромбокіназного комплексу і розвитку тромбозу. Тромбози розвиваються при наявності факторів ризику (вагітність, КОК, мутація MTHFR, мутацій гена протромбіну G20210A).

Використана методика – ПЛР. Дослідження виконані на базі Одеського обласного перинатального центру, проведені в ліцензованій лабораторії "Гермедтех" м. Одеса.

Мутація гена MTHFR C677T виявлена у 10 (33,3 %) з 30 обстежених: 5 (50 %) з 10 пацієток з тромбозами, у 2 (20 %) з гестозами і в 3 (30 %) з ПВНРП, з них гомозиготна у 3-х з 5-ти при тромбозах, в однієї з 3-х з ПВНРП, в однієї з гестозом. У 5 пацієток мутації були гетерозиготними. Мутація гена F2 (протромбіну) G 20210A виявлена тільки в 1 з 10 обстежених із групи з тромбозами (одна пацієтка із групи з тромбозами гетерозиготна).

Мутація фактора 5 G1691A визначена у 7 (23,3 %) з 30 обстежених; у однієї з тромбозом (гетерозиготна), 3 пацієток з гестозом (гетерозиготные), у 3-х – з ПВНРП (гетерозиготні).

Мутація фактора I FGB – G455A визначена у 11 (36,7 %) з 30 обстежених: у однієї з гестозом (гетерозиготна), у 4 з тромбозом (у 3-х – гетерозиготна мутація і в однієї – гомозиготна), і у 6 пацієток з ПВНРП (5 – гетерозиготні, 1 – гомозиготна).

Мутація PAI-1 виявлена у 28 з 30 обстежених (93,3 %), з них 10 з 10 при ПВНРП (у 7-гетерозиготні, у 3 – гомозиготна мутація); у 8 з 10 при гестозах (7 – гетерозиготні, одна – гомозиготна); у 10 з 10 при тромбозах (у 9 – гетерозиготні, в однієї – гомозиготна мутація).

Мутація гена ACE (досліджувався лише в групі з тромбозами) виявлена у 5 з 10 (50 %) пацієток: у 4 гомозиготна, в однієї – гетерозиготна.

Мутація гена ITGB3 виявлена у 12 (40 %) з 30 обстежених: у 5 з 10 при тромбозах (гетерозиготні), у однієї при гестозах (гомозиготна), 3 при ПВНРП (гомозиготна).

Аналіз отриманих результатів показав, що мутації генів згортальної та протизгортальної систем крові в однієї хворої, як правило, поєднуються. Так 4 мутації відзначені у 9 (30,5 %) з 30 осіб, 3 мутації у 5 (16,6 %). Найбільш часті 2 мутації у 12 (30 %) з 30, і 1 мутація (PAI-1) – біля 4 (13,4 %) хворих.

ВИСНОВКИ: 1. У пацієток, об'єднаних в одну групу загальним механізмом ускладнень гестації, наявністю тромбоутворення (плацента, центральні і периферичні вени), виявлені мутації різних генів згортальної (23,5 %–36,7 %) та протизгортальної (60 %–93,3 %) систем крові. Клінічні прояви порушень в системі гемостазу були прееклампсія важкого ступеню, ПВНРП, ЗВУР, тромбози вен.

2. Фактори ризику, виявлені при ускладненнях гестації: інфекції, прийом гестагенів під час вагітності, КОК до вагітності, паління, ожиріння; фактори ризику для тромбозів – кесарів розтин, КОК, довгий ліжковий режим, паління, варикозна хвороба, травми в пологах.

3. Часто зустрічаються мутації MTHFR C677T (33,3 %), генів згортальної системи: фактора 5 G1691A (23,3 %), чинника I FGB – G455A у 36,7 %, ITGB – біля 40 % обстежених. Найбільш частими мутаціями при ускладненні гестації і тромбозах під час вагітності та після пологів є мутації генів протизгортальної системи: PAI-1 – у 93,3 %, ACE – 60 % обстежених. Мутації генів системи гемостазу, як правило, поєднуються у багатьох хворих по 2 – 3-4 фактори.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ: є доцільним подальше вивчення кореляції між поліморфізмом генів, факторами ризику та показниками гемостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Макацарія А.Д., Бсцадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: РУССО, 2001. – 704 с.
2. Макацарія А.Д. Антифосфоліпідний синдром. – М.: РУССО, 2000. – 373 с.
3. Верткін А.Л., Ткачев О.Н., Гальперин В.А. Профилактика тромбозов и особенности антикоагулянтной терапии у беременных. Гинекология, 2003, т.5, № 6, с. 267–270.

4. Комар С.Н., Сідоренко В.Н., Лосіцка О.А. Патологические механизмы тромбообразования в акушерской практике. Медицинський журнал. – 2010. – № 1. – с.7–11.

5. Сенчук А.Я., Венцовський Б.М. Тромбоемболіческие осложнения в акушерстве и гинекологии: Монографія / А.Я. Сенчук, Б.М. Венцовский, Т.П. Гарник и др. – К.:Макком, 2003. – 360 с.

Отримано 05.02.2013