

ЛІТЕРАТУРА

5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2. // Под ред. В.И. Кулакова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа».- 2008. – 1020 с.
6. Проект національного протоколу «Багатоплідна вагітність» 2012 р.
7. О.Н. Харкевич, В.Л. Семенчук. Проблема многоплодной беременности: современные подходы к решению // Медицинские новости. – 2009. - №14. - С.7-11.

УДК 618.39-085:616-008

АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ТРОМБОФІЛІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

ДУКА Ю.М.

м. Дніпропетровськ

Виходячи зі структури материнської смертності, в якій основними причинами є кровотечі, гіпертензивні розлади та тромбоемболічні ускладнення, та структури перинатальної смертності, в основі якої лежить мертвонародженість внаслідок плацентарної дисфункції в стадії декомпенсації, необхідно приділяти пристальну увагу порушенням в системі гемостазу, що відіграють вирішальну роль в патогенезі вищезазначених ускладнень [2,3,6].

Жінки з антифосфоліпідним синдромом, вродженою тромбофілією та гіпергомоцистеїнемією входять в групу високого ризику розвитку тромботичних ускладнень та несприятливого перебігу вагітності. Існує чіткий патогенетичний зв'язок між спадковою схильністю до активації згортання крові, локальним станом антикоагулянтного захисту, особливостями плацентарного кровообігу та ускладненнями вагітності, такими як: гіпертензивні порушення у вагітних, дисфункція плацентарного комплексу, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Основні зусилля по попередженню тяжких ускладнень вагітності повинні бути спрямовані на ранню діагностику та корекцію порушень в системі згортання [1, 4, 5].

Саме тому, метою проведеного дослідження був аналіз виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у вагітних жінок з невиношуванням вагітності та їхнього впливу на перебіг вагітності.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети були обстежені 163 жінки із загрозою невиношування вагітності, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плоду та патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР»».

111 вагітних жінок із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної ваги склали основну групу дослідження. Групу порівняння склали 52 вагітні жінки із вищезазначеними симптомами, у яких індекс маси тіла (ІМТ) не перевищував рекомендований ВООЗ показник.

Вагітні були включені в групу порівняння та дослідження на підставі наявності в них симптомів загрози переривання вагітності, які регламентовані Наказом МОЗ України №624 від 3.11.2008 року, а саме: скарги на біль в нижніх ділянках живота, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів, а також наявність ділянок відшарування плідного яйця за даними УЗ-дослідження, навіть без наявності скарг.

Окрім досліджень, що регламентовані Наказами МОЗ України № 417 „Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги” від 15.07.2011 р. та №624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р., у розширеному обсязі, з індивідуальної згоди жінки, проводили дослідження генних поліморфізмів мето-

дом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу за допомогою комплексу реагентів для визначення генетичних поліморфізмів компанії «Днк-технологія», а саме визначали поліморфізми в генах: фактора V Leiden 1691 G A, гену F2 протромбіну 20210 G A, гену F7 (фактор VII згортання крові) 10976 G A, фібриногену 455 G A (FGB), гену F13A1 (Val 34 Leu) G T, гену Серпін-1 (PAI-1)-антагоніста тканевого активатора плазміногену -675 5G 4G, гену ITGA2-2 інтегрин (тромбоцитарний рецептор к колагену) 807 C T, гену ITGB3-бета інтегрин (тромбоцитарний рецептор фібриногену) 1565 T C, метилен-тетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677 C T та 1298 A C, а також MTR (MTR:2756) – B12-залежна метіонін-сінтаза A C, MTRR (MTRR: 66) метіонін-сінтаза-редуктаза A G.

Обов'язково вивчали показники згортаючої системи крові. У першому триместрі, перед початком лікування, при надходженні в стаціонар визначали вміст Д-дімеру, як маркера тромбінемії, концентрацію фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів у крові та реєстрували вагу вагітної.

Для порівняння кількісних показників використовували непарний критерій t. За значимий приймали рівень вірогідності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних обох клінічних груп склав $30,9 \pm 0,9$ роки та $30,3 \pm 1,1$ років відповідно. Середній гестаційний вік на момент взяття на облік складав в основній групі - $9,3 \pm 1,2$ тижня проти $8,2 \pm 1,4$ тижня в групі порівняння. ІМТ у жінок основної групи у середньому склав $30,7 \pm 3,2$ кг/м², у жінок групи порівняння $21,3 \pm 1,8$ кг/м².

Паритет вагітності не виявив достовірних відмінностей: $2,8 \pm 2,1$ вагітностей в основній групі проти $2,6 \pm 1,5$ вагітностей в групі порівняння. Аналогічна картина спостерігалася стосовно паритету майбутніх пологів – $1,5 \pm 1,2$ проти $1,2 \pm 0,5$ відповідно.

Результати дослідження поліморфізмів генів тромбофілії наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії

Ген	Полімор-фізм	Ре-зультат	Тематичні групи	
			I гр. (n=111)	II гр. (n=52)
F2-протромбін (фактор II згортання)	F2: 20210 G>A	G/G	106 (95,5%)	52 (100%)
		G/A	5 (4,5%)*	-
		A/A	-	-
F5-Лейдена (фактор V згортання)	F5: 1691 G>A	G/G	86 (77,5%)	49 (94,2%)
		G/A	18 (16,2%)*	3 (5,8%)
		A/A	7 (6,3%)*	-
F7 (фактор VII згортання)	F7: 10976 G>A	G/G	69 (62,2%)	42 (80,8%)
		G/A	39 (35,1%)*	9 (17,3%)
		A/A	3 (2,7%)	1 (1,9%)
F13A1 (фактор XIII згортання)	F13A1: 9 G>T	G/G	55 (49,5%)	31 (59,6%)
		G/T	51 (45,9%)	17 (32,7%)
		T/T	5 (4,5%)	4 (7,7%)
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	G/G	39 (35,1%)	26 (50%)
		G/A	51 (45,9%)	22 (42,3%)
		A/A	21 (18,9%)*	4 (7,7%)
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканевого активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	5G/5G	17 (15,3%)	15 (28,8%)
		5G/4G	51 (45,9%)	25 (48,1%)
		4G/4G	43 (38,7%)	12 (23,1%)

Ген	Полімор-фізм	Ре-зуль-тат	Тематичні групи	
			I гр. (n=111)	II гр. (n=52)
ITGA2- α 2 інтегрин (тромбоцитар- ний рецептор к колагену)	ITGA2- α 2: 807 C>T	C/C	50 (45%)	18 (34,6%)
		C/T	49 (44,2%)	23 (44,2%)
		T/T	12 (10,8%)*	11 (21,2%)
ITGB3- β (тромбоцитар- ний рецептор фібриногену)	ITGB3- β : 1565 T>C	T/T	72 (64,9%)	34 (65,4%)
		C/T	36 (32,4%)	18 (34,6%)
		C/C	3 (2,7%)*	-

Примітка. * - $p < 0,05$

Аналіз мутацій в генах фолатного циклу наведений в таблиці 2.

Таблиця 2

Наявність мутацій в генах фолатного циклу

Ген	Резуль-тат	Тематична група	
		I гр. (n=111)	II гр. (n=52)
MTHFR:677 (метілентетра- гідрофолатре- дуктаза)	C/C	41 (36,9%)	21 (40,4%)
	C/T	62 (55,9%)	23 (44,2%)
	T/T	8 (7,2%)*	8 (15,4%)
MTHFR:1298 (метілентетра- гідрофолатре- дуктаза)	A/A	50 (45%)	30 (57,7%)
	A/C	51 (46%)	17 (32,7%)
	C/C	10 (9%)	5 (9,6%)
MTR (MTR:2756) – B12-залежна метіонін-сінтаза	A/A	76 (68,5%)	29 (55,8%)
	A/G	31 (21,9%)*	23 (44,2%)
	G/G	4 (3,6%)*	-
MTRR (MTRR: 66 метіонін-сінтаза- редуктаза)	A/A	28 (25,2%)	8 (15,4%)
	A/G	49 (44,1%)	29 (55,8%)
	G/G	34 (30,6%)	15 (28,8%)

Примітка. * - $p < 0,05$

Аналіз частот виявлених алелей та генотипів виявив мутації в гені протромбіну лише у жінок з надмірною вагою за рахунок гетерозиготних форм. Це асоціювалося зі втратами попередніх вагітностей у даних жінок в I триместрі в 37 (33,3%) випадках в разі первинного невиношування вагітності та в 15 (13,5%) - в разі вторинного. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти в анамнезі мали 9 (8,1%) жінок. Наявність мутації фактора V Leiden превалювала також у жінок з надмірною вагою: за рахунок гомозиготних форм А А у 6,3 рази та за рахунок гетерозиготних форм G А у 2,8 разів. Це асоціювалося з ризиком втрати вагітності в II та III триместрі вагітності у 18 (72%) пацієнток з 25 виявлених мутацій. Частота зустрічаємості гену фібриногену 455 (FGB) з мутацією А А та гену ITGB3- : 1565 С С у в 2,5 рази та 2,7 рази, відповідно, вище у жінок основної групи, ніж в групі порівняння. В той час, як мутація гену ITGA2- 2: 807 Т Т у 2 рази вище у жінок з нормальною вагою тіла. Клінічно це супроводжувалося високим рівнем фібриногену в плазмі крові в середньому $6,2 \pm 1,8$ г/л та в анамнезі звичним невиношуванням вагітності.

Після аналізу поліморфізму генів, що кодують фолатний цикл, виявлено наступні особливості: частота виявлення мутації в гені метілентетрагідрофолатредуктази 677 Т Т

була вище в 2,1 рази у жінок групи порівняння, мутація в гені MTR:2756 A G – в 2,02 рази, в той час, як мутація в гені MTR:2756 G G вище 3,6 рази в основній групі жінок.

Вивчення показників коагулограми у вагітних жінок тематичних груп виявило вірогідні розбіжності лише за рівнем розчинних фібрин-мономерних комплексів, фібриногену та Д-дімеру (табл. 3).

Таблиця 3

Показники коагулограми у вагітних жінок тематичних груп, $M \pm m$

Показник	Тематичні групи	
	I група (n=111)	II група (n=52)
АЧТЧ, с	27,5±4,4	28,9±5,5
Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)	1,04±0,11	1,02±0,1
Тромбіновий час розведення, с	17,3±1,4 с	17,2±1,0
РФМК, мг/л	0,32±0,16*	0,35±0,18
Показ. NR (скрин. ВА)	1,07±0,14	1,05±0,09
Агрегація тромбоцитів, с	16,9±2,6	16,9±2,4
Фібринолітична активність, %	9,5±2,2	9,8±2,1
Ступінь ретракції, %	53,9±4,6	53,5±2,6
Фібриноген, г/л	5,2±0,4*	4,5±0,6
Д-дімер, мкгФЕО/мл	0,5±0,1*	0,9±0,7

Примітка. * - $p < 0,05$

Саме тому надалі, при створенні лікувальної програми, спиралися саме на рівні цих показників.

Якщо нагромадження Д-дімера або розчинних фібрин-мономерних комплексів перевищували 0,5 мкгФЕО/мл або 0,2 мг/л, відповідно, впливали підшкірними ін'єкціями над-ропарину кальцію (фраксіпарін) або беміпарину натрію (цибор), як низькомолекулярними гепаринами (НМГ), з розрахунку по 0,3-0,6 мл/добу або 2500-3500 МО антифактора-Ха відповідно, під стаціонарним контролем рівнів тромбоцитів і кальцію, через кожні 5 і 14 днів, відповідно, до нормалізації показників тромбінемії. Рівні тромбоцитів і кальцію підтримували на рівні $\geq 180 \times 10^9 / \text{л}$ і 2,20-2,55 ммоль/л відповідно.

Для збільшення ефекту, дозування НМГ коригували за ІМТ вагітної. Індивідуалізація дози НМГ за розрахунком індексу маси тіла має значущість у зв'язку з пов'язаністю ожиріння з супутнім метаболічним синдром, як безсумнівним чинником ризику розвитку венозних тромбозів.

Висновки

1. Генетичний аналіз дозволяє виявити поліморфізми генів чинників і компонентів системи гемостазу, які призводять до їх аномального синтезу або порушення функціональної активності. Це допомагає своєчасно на ранньому етапі виявити групу ризику тромбо-геморагічних ускладнень, призначити обґрунтоване лікування з метою корекції або усунення проявів гіперкоагуляційного синдрому та наслідків ендотеліопатії.
2. Найбільш значущими в розвитку акушерських ускладнень є мутації фактора V Leiden та гену F2 протромбіну 20210.
3. Застосування НМГ в якості базового препарату в комплексі профілактичних заходів з ранніх термінів вагітності (у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності, що зумовлене тромбофілічним станом, і високим рівнем молекулярних маркерів тромбофілії - Д-дімер, розчинні фібрин-мономерні комплекси) дозволяє мінімізувати терміни антикоагулянтної терапії та попередити повторні репродуктивні втрати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложненной беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004.
2. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М.С. Зайнулина // Медицинский академический журнал, 2013. – Т.13, №1. – С.73-82.
3. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике / Макацария А.Д. - М.: МИА, 2010. – 888 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. – М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
5. Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание / Макацария А.Д., Бицадзе В.О. - М.: «Руссо», 2001. - 704 с.
6. Пюрбеева Е.Н. Значимость врожденной тромбофилии в патогенезе внутриутробной задержки развития плода / Пюрбеева Е.Н., Зайнулина М.С. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LIV (2). – С.9-12.

УДК 618.12-002.3-065

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКУ І ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

ЄГОРОВ О.О.

м. Харків

З появою високоактивних синтетичних гормональних препаратів стало можливим проведення хворим з передраком і початковими стадіями рака ендометрія (РЕ) патогенетичного консервативного лікування [1,3,5].

Впровадження гормонотерапії в якості органозберігаючого лікування передраку і початкових форм РЕ є патогенетичним і високоефективним, що дозволяє жінкам молодого віку зберегти менструальну функцію і фертильність [2, 7, 8, 10].

Нагляд за перебігом вагітності та пологів у таких хворих поки що недостатній [4, 6, 9]. Гормональний статус є одним із невивчених аспектів стану фетоплацентарної системи при зазначеній патології.

У зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення гормонального статусу вагітних після органозберігаючого лікування передраку і початкових стадій РЕ.

Матеріал і методи дослідження

Першу групу склали 40 вагітних після органозберігаючого лікування передраку і початкових стадій РЕ T1s і T1aN0M0G1; T1aN0M0G2. До другої групи увійшли 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

З метою оцінки гормональної функції фетоплацентарної системи у вагітних після органозберігаючого лікування передраку і початкових стадій РЕ визначали вміст прогестерона, плацентарного лактогена, естріола, кортизола в сироватці крові, узятій з ліктьової вени в ранкові години, за допомогою радіоімунологічного методу і використанням стандартних наборів фірми "Sorin" (Франція). Дослідження проводилися в наступні терміни вагітності: 10-15, 16-25, 26-34, 35-39 тижнів.