

УДК 618.14-006.36-073.4

НОВІ ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПРИ ВЕДЕННІ ХВОРИХ З МІОМОЮ МАТКИ

ЛУЦЕНКО Н.С., ОЛІЙНИК Н.С.

м. Запоріжжя

Метою дослідження було вивчення різних типів кровообігу при міомі матки та аналіз динаміки зростання міоматозних вузлів.

Під наглядом перебувало 48 пацієнток з міомою матки без патології ендометрія, які не отримували лікування. Всім жінкам проводилося ультразвукове дослідження вагінальним датчиком з оцінкою кровотоку в маткових судинах і судинах міоматозного вузла на апараті TITAN 033 FGZ Sonosite Inc. (США). Період спостереження складав 3 роки (з 2011 по 2013 роки). Вік пацієнток коливався від 28 до 46 років, в середньому $(40,1 \pm 2,03)$ роки. При аналізі нами виділені 4 типи судинного малюнка міоматозних вузлів: 1 тип - аваскулярні вузли; 2 тип - вузли з периферичною васкуляризацією; 3 тип - вузли зі змішаною васкуляризацією; 4 тип - вузли з центральною васкуляризацією. Відповідно цим типам всі пацієнтки були розділені на 4 групи. При аналізі судинного малюнку та темпів росту міоми матки з'ясовано, що при центральному і змішаному типах васкуляризації діаметр домінуючого міоматозного вузла і обсяг матки достовірно більше. Частота зростання вузлів за час спостереження в цих групах також була найбільшою і складала 27% і 20% вузлів та 24% і 38% розмірів матки відповідно. В той час у вузлах з I типом судинного малюнка істотних змін за час спостереження не було. Подібні результати простежувались в показниках максимальних швидкостей кровообігу та індексах резистентності.

Таким чином, оцінка типу кровообігу міоматозних вузлів та темпів зростання міоми матки дає змогу обирати індивідуальний підхід до ведення пацієнток з цією патологією.

УДК: 576.385.7:618.2+616.33-02.616-001.8

РОЛЬ МАТЕРИНСКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

МАКАРЕНКО М.В.

г. Харьков

Актуальность проблемы снижения перинатальной заболеваемости и смертности явилась основанием для изучения основных патогенетических звеньев развития СЗРП, поисков новых путей профилактики, ранней диагностики, адекватной терапии данного осложнения, а также разработки рациональной акушерской тактики, позволяющей добиться наиболее благоприятных исходов для плода [1]. Имплантация плодного яйца, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты являются сложными процессами, которые нарушаются в случаях наследственных дефектов свертывания [2]. В большинстве случаев генетические формы тромбофилий впервые проявляются именно во время беременности как в форме тромбозов, так и основных акушерских осложнений [3]. Это связано с тем, что физиологическая беременность сопровождается состоянием гиперкоагуляции в связи с увеличением почти на 200% факторов свертывания крови на фоне снижения фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности [4]. В настоящее время проводятся исследования, подтверждающие роль сосудисто-тромбоцитарных нарушений в этиологии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода [5]. Наиболее частыми формами тромбофилии являются гомозиготная и гетерозиготная форма мутации MTHFR (57,6%), гомозиготный и гетерозиготный полиморфизм гена PAI-I (45,7%) и полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (30,5%) [6].

Целью настоящего исследования явилось установить прогностическую роль наследственных материнских тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода (СЗРП).

Материалы и методы исследования

Обследованы 254 беременные, которые были разделены на две группы. I группа - контрольная (30), беременные с физиологическим течением беременности и родов. II группа (основная) 224 беременные с СЗРП. Степень СЗРП определяли по таблицам центильного типа и массо-ростовому коэффициенту. В зависимости от степени задержки развития плода, женщины основной группы были разделены на 3 подгруппы. 1 подгруппа - с СЗРП первой степени (n=87); 2 подгруппа - с СЗРП второй степени (n=39); 3 подгруппа - с СЗРП третьей степени (n=20). Контрольную группу составили беременные женщины, сопоставимые с пациентками основной группы по наличию основных акушерских осложнений на момент обследования, родившие детей без СЗРП.

Наследственные формы тромбофилии выявляли с помощью молекулярных анализов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярный анализ наследственных тромбофилий включал: полиморфизм фактора V Leiden, определение мутации гена фолатзависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, полиморфизм «4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-I, полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена, полиморфизм в гене фактора Хагемана «46C/T». Данные о частоте встречаемости наследственных материнских тромбофилий при СЗРП различной степени тяжести представлены в таблице 1.

В результате проведенного исследования установлено, что при СЗРП I степени наследственные формы тромбофилии выявлены у 14 (16,1%) беременных, в то время как при СЗРП II степени - у 36 (в 92,3%), а при СЗРП III степени - во всех наблюдениях - 20 (100%). При неосложненной беременности в контрольной группе частота наследственных тромбофилий не превышала 6,7% (2 наблюдения).

Установлено, что наиболее часто встречалась мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T. При СЗРП I степени она выявлена в 10,3% (9 наблюдений) и только в виде гетерозиготных форм, в то время как при СЗРП II степени данная мутация была обнаружена в 87,2% (34 пациенток), из них 54,5% составили гомозиготные и 32,7% гетерозиготные формы. В подгруппе с СЗРП III степени мутация данного фермента встречалась во всех наблюдениях и в 57,1% она присутствовала в гомозиготном состоянии. При неосложненной беременности частота данной мутации составила 3,33% (1 наблюдение).

Таблица 1

Частота встречаемости наследственных материнских тромбофилий при СЗРП различной степени тяжести

Вид наследственной тромбофилии	Группы наблюдения			
	Контроль (%), n=30	Основная, n=224		
		Подгруппы		
		I (%), n=87	II (%), n=39	III(%), n=20
Наследственные формы	6,7	16,1*	92,3*	100*
MTHFR C677T	3,33	10,3*	87,2*	57,1*
Гомозиготная	-	-	54,5	57,1
Гетерозиготная	3,33	10,3*	32,7*	-
Полиморфизм гена PAI 4G/5G	3,33	4,6	53,8*	70*
Гомозиготная	-	-	7,6	34,8
Гетерозиготная	3,33	4,6	46,2*	35,2*

Продолжение табл. 1

Вид наследственной тромбофилии	Группы наблюдения			
	Контроль (%), n=30	Основная, n=224		
		Подгруппы		
		I (%), n=87	II (%), n=39	III(%), n=20
Полиморфизм F Hag 46 C/T	-	4,6	33,3	45,0
Гомозиготная	-	-	-	-
Гетерозиготная	-	4,6	33,3	45,0
Мутация в гене протромбина G20210A	3,33	-	26,6*	30,0*
Гомозиготная	3,33	-	7,4*	22,2*
Гетерозиготная	-	-	19,2	7,8
Мутация фактора V Leiden.	-	-	-	-
Мультигенная форма тромбофилии	-	-	64,4	100,0

Примечание: различия между контрольной группой и основной достоверны с: * - $p < 0,001$

МТНFR обеспечивает превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, являющийся главной циркулирующей в организме формой фолиевой кислоты [7]. При снижении активности фермента МТНFR, 5-метилтетрагидрофолата может не хватать для эффективного перевода гомоцистеина в метионин, и гомоцистеин начинает накапливаться в организме [8]. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток (клеток выстилки кровеносных сосудов), что значительно повышает риск развития тромбозов [9].

Следующим по частоте после мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы в нашем исследовании встречался полиморфизм «675 4G\5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I). При СЗРП I степени данный полиморфизм выявлен в 4,6% (4 наблюдения) и только в гетерозиготном состоянии. В то время, как при СЗРП II степени данный генный дефект встречался в 53,8% (21 наблюдение), из них 7,6% в гомозиготной и в 46,2% в гетерозиготной форме. При СЗРП III степени частота полиморфизма «675 4G\5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа достигала 70,0 % (14 наблюдения) и встречалась с равной частотой как в гомо-, так и в гетерозиготной форме (34,8 % и 35,2% соответственно). В контрольной группе частота полиморфизма «675 4G\5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа составила 3,33% (1 пациентка).

Полиморфизм «46C/T» в гене фактора Хагемана (F Hag), также как и выше упомянутые наследственные тромбофилии, встречался при всех формах СЗРП. Так, данный полиморфизм встречался при СЗРП I степени в 4,6% (4 пациентки), при СЗРП II степени он обнаружен в 33,3% (13 пациенток), при СЗРП III степени - в 45,0% (9 пациенток). Во всех наблюдениях данный полиморфизм встречался только в гетерозиготных формах. Среди беременных контрольной группы полиморфизм «46C/T» в гене фактора Хагемана (F Hag) не выявлялся.

Мутация в гене протромбина G20210A выявлена только при СЗРП II и III степенях как в гомо-, так и гетерозиготной формах. При СЗРП II степени данная мутация встречалась в 26,6% (8 пациенток) - из них 7,4% в гомозиготной форме и 19,2% в гетерозиготной форме. При СЗРП III степени частота мутации в гене протромбина G 20210A составила 30,0% (6 пациенток), но количество гомозиготных форм в 3 раза больше, чем при СЗРП II степени и составляет 22,2%. Следует отметить, что в 3,33% (1 пациентка), данный полиморфизм встретился и в контрольной группе.

В проведенном нами исследовании ни в одном наблюдении не была выявлена мутация фактора V Leiden. Однако, по мнению некоторых исследователей, мутация фактора V Leiden и гена протромбина приводят к развитию тяжелой степени СЗРП [10].

Обращает внимание, что сочетание нескольких наследственных материнских тромбофилий встречается только при СЗРП II и III степеней 64,4 % и 100 % соответственно (табл 1). При этом при СЗРП II степени выявлено сочетание от двух до четырех, а при СЗРП III степени - от двух до пяти сочетаний наследственных тромбофилий. Наличие сочетаний нескольких мутаций и полиморфизмов ведет к развитию суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности и СЗРП. Прогностически наиболее важным представляется мультифакторный генез наследственных форм тромбофилии.

Выводы

Проведенное исследование показало, что материнские наследственные тромбофилии выявляются при различных формах СЗРП. Частота их обнаружения при СЗРП II и III степенях тяжести существенно выше по сравнению СЗРП I степени. В группе пациенток с СЗРП III степени преобладают гомозиготные формы. Частота выявления мутаций коррелирует со степенью тяжести СЗРП. При СЗРП III степени превалирует сочетание нескольких мутаций. Таким образом, влияние наследственных дефектов гемостаза реализуется уже на самых ранних этапах развития плодного яйца, в дальнейшем приводя к развитию плацентарной недостаточности и как к ее проявлению - СЗРП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cetin I, Antonazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2009 Jun;213(3):84-8. Epub 2009 Jun 17.
2. Black S., Kadyrov V., Kaufmann P., Ugele B., Emans N., Huppertz B. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8 // *Cell Death and Differentiation.* - 2004. - VII. - №1 - p. 90-98
3. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога (Клиническое значение, диагностика, тактика, методы терапии) Методические рекомендации. - Новосибирск.: ИД Сова, 2007. - 88 с.
4. Hoffman R., Brenner B. Thrombophilia related issues in women and children // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2005. - V.31. - № 1. - p.97-103.
5. Резниченко Ю.Г. Влияние хронической плацентарной недостаточности на течение беременности, родов и состояния плода // *Здравоохранение* - 2000 - №1-с.6-9.
6. Кварацхелия Е.Е. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременных с гипертензивным синдромом: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2007. - 23с.
7. Баймурадова СМ. Патогенез, принципы диагностики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 2007. - 46с.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина СВ. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Руководство для врачей. - М.: МИА, 2007 - 1064с.
9. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, Gotsch F, Edwin S, Nien JK, Chaiworapongsa T, Mittal P, Mazaki-Tovi S, Than NG, Gomez R, Hassan SS. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 May;21(5):279-87.
10. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // *Semin Reprod Med.* - 2006. - V.24 - №1. - p.54-66.