

И. А. Мяделец¹, Н. И. Фадеева¹, Г. В. Сердюк², И. А. Карбышев³, А. П. Момот²

¹ Алтайский государственный медицинский университет
пр. Ленина, 40, Барнаул, 656000, Россия

² Алтайский филиал Гематологического научного центра
ул. Ляпидевского, 1, Барнаул, 656024, Россия

³ Диагностический центр Алтайского края
пр. Комсомольский, 75 А, Барнаул, 656038, Россия

E-mail: myad-irina@ya.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОГЕННЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ И ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

С целью выявления связи наследственных тромбофилий с патологической плацентацией обследовано 220 беременных с предлежанием плаценты и 100 беременных с физиологической плацентацией. По особенностям миграции плаценты беременные были распределены на две группы. Основную группу составили 70 беременных с полным предлежанием хориона в I триместре и отсутствием миграции плаценты к родоразрешению, группу сравнения – 150 беременных с предлежанием хориона в первом триместре с последующей ее миграцией во второй половине беременности. Контрольная группа представлена 100 женщинами с физиологической беременностью. Выявлена высокая встречаемость генетических аномалий: в основной группе в 81,7 % случаев, тогда как в группах сравнения и контроля – в 36,7 и 15,0 % случаев. Наиболее важным критерием между основной и сравнительной группами явилось достоверное отличие частоты сочетания двух и более межгенных аллельных комбинаций: в основной группе они встречались в 54,3 % наблюдений, в группе сравнения – в 7,3 %, отсутствовали в группе контроля.

Ключевые слова: беременность, предлежание плаценты, генетические тромбофилии.

Предлежание плаценты является одной из основных причин массивных кровотечений в акушерстве и ассоциировано с высоким риском перинатальной и материнской смертности [1–4]. Ультразвуковая диагностика решила проблему определения пациенток высокого риска формирования предлежания плаценты на ранних сроках беременности, что позволило значительно улучшить исходы для матери и плода [1–3]. При этом ультразвуковой мониторинг показал, что у беременных с предлежанием хориона в 9 из 10 случаев к сроку родов плацента занимает благоприятное расположение в полости матки. Эти наблюдения позволяют предположить наличие факторов, блокирующих миграцию хориона на ранних сроках беременности и способствующих

формированию предлежания плаценты, приводящих к серьезным осложнениям как со стороны матери, так и плода.

Определяющую роль в благополучной имплантации и первичной плацентации играют эндокринная и иммунная системы матери, состояние эндометрия и генетические качества плодного яйца [1–4]. Эндокринные и иммунные расстройства, как основные эндогенные повреждающие факторы, лежат в основе большинства клинических проявлений нарушений репродуктивной функции у женщины: бесплодия, привычного невынашивания, первичной и вторичной плацентарной недостаточности [1–5].

Кроме этих причин, врожденные факторы тромбогенного риска у матери, обусловленные полиморфными вариантами генов

гемостаза и обмена фолатов, могут влиять на развитие таких акушерских осложнений, как привычные выкидыши, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [2; 4–14]. Определение некоторых известных тромбогенных полиморфизмов, а также их сочетаний представляет, на наш взгляд, большой практический интерес для целенаправленного выявления генетической тромбофилии и установления взаимосвязи этих врожденных дефектов с такими акушерскими осложнениями, как предлежание хориона и патологическая плацентация.

Цель исследования – изучить влияние некоторых наследственных тромбогенных факторов гемостаза и фолатного цикла на формирование предлежания плаценты, клинические особенности течения беременности и состояния новорожденных.

Материал и методы

Под наблюдением во время беременности находились 220 женщин, которые в зависимости от предлежания хориона разделены на две группы. Основная группа сформирована 70 пациентками (средний возраст $31,9 \pm 1,7$ лет) с полным предлежанием хориона в первом триместре беременности и отсутствием миграции к родоразрешению. Группа сравнения состояла из 150 беременных (средний возраст $27,8 \pm 0,8$ лет) с предлежанием хориона в первом триместре с последующей ее миграцией во второй половине беременности. Контрольная группа с физиологической плацентацией сформирована из 100 беременных в возрасте $26,7 \pm 1,2$ лет. В скрининговые сроки женщинам проводилась оценка состояния фетоплацентарного комплекса путем ультразвукового, доплерометрического исследований (ДМ), фетальной эхокардиографии (ЭХО-КГ), кардиотахографии (КТГ) с оценкой нестрессового теста (НСТ). Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковых системах «Medison 8000» (Корея), «HD3 Philips» (Корея).

Исследование одобрено Локальным биоэтическим комитетом при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 27 от 10.06.2008). Все пациентки подписали информированное согла-

шение на участие в исследовании и использовании персональных данных.

Всем беременным проводилось молекулярно-генетическое тестирование тромбогенных аллельных полиморфизмов генов (FV Leiden (R506Q G>A), протромбина F2 (G20210 G>A), MTHFR (C677T C>T), ингибитор активатора плазминогена I типа PAI-I (675 4G/4G, 4G/5G) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TaqMan зондов. ДНК из лимфоцитов периферической крови выполняли стандартным методом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1. Достоверность отличий между средними величинами для параметрических данных осуществлялась с помощью критерия значимости Стьюдента, для непараметрических – использованы критерии Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса и χ^2 . Статистически значимым принималось $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

У женщин основной группы по сравнению с группой сравнения и контроля достоверно чаще выявлялсяотягощенный акушерско-гинекологический анамнез: хронические воспалительные заболевания встречались в 45,7, 33,3 и 2,0 % случаев соответственно, гормонально-зависимые заболевания (миома матки и эндометриоз) достоверно чаще диагностировались в основной группе ($p < 0,01$) и наблюдались в 34,3, 10,7 и 1,0 % случаев соответственно, урогенитальные инфекции диагностированы у 41,4, 20,7 и 9,0 % обследованных. Нарушение репродуктивной функции отмечено в 42,8, 6,7 и 4,0 % соответственно. Пациентки основной группы по сравнению с другими обследованными имели в анамнезе достоверно большую частоту искусственных абортов (64,3, 38,0 и 13,0 %) и привычного невынашивания беременности (61,4, 15,0 и 1,0 % соответственно). В основной группе также выявлена высокая частота рубцов на матке (41,4 %), тогда как в группе сравнения они встречались в 13,3 %, в контрольной группе отсутствовали.

Оценка особенностей соматического здоровья женщин показала, что у беременных

с полным предлежанием хориона по сравнению с другими группами преобладали сосудистые (80,0, 23,3 и 18,0 %) и эндокринные (34,2, 9,3 и 2,0 %) заболевания, а также отмечена высокая частота встречаемости вирусоносительства гепатитов В и С (35,7, 1,3 и 0 % соответственно).

У пациенток с предлежанием хориона в первом триместре по сравнению с группой сравнения и контроля достоверно чаще выявлялась угроза прерывания беременности (87,1, 59,3 и 15,0 %) на фоне кровомазания (55,7, 30,0 и 4,0 %), кистозного желтого тела (82,8, 28,7 и 15,0 %), ретрохориальной гематомы (67,1, 18,7 и 6,0 % соответственно).

При молекулярно-генетическом тестировании у женщин основной группы выявлена высокая встречаемость генетических аномалий (81,7 %), тогда как в группах сравнения и контроля эти дефекты определены в 36,7 и 15,0 % случаев. Встречаемость одиночных вариантов тромбогенных полиморфизмов не имела достоверных отличий в основной и сравниваемой группах (32,8 и 29,3 %), тогда как в группе контроля у беременных с физиологической плацентацией эти генетические аномалии наблюдались достоверно реже (15,0 %). Наиболее важным критерием явилось достоверное отличие частоты сочетания двух и более межгенных аллельных комбинаций в сравниваемых группах: в основной группе комбинированные генетические дефекты диагностировались в 54,3 % наблюдений, в группе сравнения – в 7,3 % случаев при отсутствии в группе контроля. Наиболее часто встречающимися комбинациями в первых двух группах были сочетание гетерозиготных аллелей: PAI-I (-675 4G/5G) и 5G/4G) / FV (Arg 506 Gln) (G/A) – в 14,3 и 5,3 %, PAI-I (-675 4G/5G) (5G/4G) / MTHFR (C677/T) (C/T) – в 17,1 и 2,0 % соответственно. Межгенные ассоциации MTHFR (C677/T) гетерозигота (C/T) / FV (Arg 506 Gln) гомозигота, редкий аллель (A/A) установлены в 10 % случаев только в основной группе.

Установлено, что у женщин с полным предлежанием плаценты при полиморфных вариантах определяемых генов отягощенный акушерский анамнез встречался достоверно чаще. Так, в основной группе при единичных генетических дефектах привычное невынашивание беременности было в 27,1, синдром потери плода – в 22,9, тяжелый гестоз – в 1,4 % случаев. В группе срав-

нения эти нарушения выявлялись в 8,7, 0,7 и 14,7 % соответственно при отсутствии в группе контроля. При сравнительном анализе частоты встречаемости аллельные полиморфизмы в группах распределились следующим образом: в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-I (-675 5G/4G) 4G/4G в гетерозиготном варианте выявлена в 20,0 %, тогда как в группе сравнения и контроля – в 9,3 и 4,0 % случаев. Полиморфизм гена MTHFR (C677/T) достоверно чаще встречался в основной и сравниваемой группах, нежели в группе контроля – в 10,0, 8,7 и 3,0 % соответственно. Аномалия в гене FV (Arg 506 Gln) (G/A) выявлялась без достоверного статистического отличия – в 2,9, 6,0 и 6,0 % случаев. Вместе с тем полиморфизм гена FII (20210 G/A и A/A) выявлен только у лиц групп сравнения и контроля в 5,3 и 6,0 % соответственно при отсутствии в основной группе.

У женщин основной группы при сочетании аллельных полиморфизмов встречался отягощенный семейный тромботический анамнез и был представлен тромбозами вен нижних конечностей в 4,3, ОНМК по ишемическому типу – в 2,9 % случаев, а в группе сравнения – тромбозами вен нижних конечностей в 0,7 % наблюдений. В контрольной группе семейный анамнез по тромбозам был не отягощен.

Анализ течения беременности I триместра показал, что у беременных основной группы при единичных генетических полиморфизмах одного из определяемых генов достоверно чаще по сравнению с группой сравнения и контроля наблюдались ранний токсикоз (21,4 %), угроза прерывания беременности без ретрохориальной гематомы (32,9 %), ретрохориальная гематома (27,1 %). У женщин группы сравнения диагностировалась только ретрохориальная гематома (14,7 %). У обследованных контрольной группы ранний токсикоз выявлялся в 5,3 %, угроза прерывания беременности без ретрохориальной гематомы – в 5,3, ретрохориальная гематома – в 4,0 % случаев. При сочетании аллельных полиморфизмов с другими генотипами в основной группе ранний токсикоз выявлялся у 25,7 % лиц, угроза прерывания беременности без ретрохориальной гематомы – у 54,3, ретрохориальная гематома – у 35,7 % обследованных. В группе сравнения достоверно реже встречалась только ретрохориальная гематома (7,3 %)

при отсутствии патологии в группе контроля.

Течение II половины беременности у женщин основной группы при единичных генетических полиморфизмах осложнилось угрозой преждевременных родов в 32,9 %, синдромом задержки развития плода (СЗРП) – в 14,3, нарушением маточно-плацентарного кровообращения – в 5,7, плодово-плацентарного кровообращения – в 8,6 % случаев. В группе сравнения диагностирована только угроза преждевременных родов (24,0 %), в группе контроля осложнения II половины беременности отсутствовали.

При комбинации аллельных полиморфизмов у лиц основной группы достоверно чаще выявлялись такие осложнения II половины беременности, как угроза преждевременных родов – в 54,3 %, СЗРП – в 50,0, нарушение маточно-плацентарного кровообращения – в 10,0, нарушение плодово-плацентарного кровообращения – в 22,9 % случаев. У пациенток группы сравнения такие осложнения встречались в 7,3, 5,3 и 2,0 % соответственно при отсутствии в группе контроля.

Все женщины основной группы вне зависимости от вариантов генетического полиморфизма были родоразрешены оперативным путем, причем в 37,1 % случаев при комбинации аллельных полиморфизмов генов произведена экстирпация матки. В группе сравнения роды проходили через естественные родовые пути в 97,4 % случаев, при носительстве комбинированных вариантов полиморфизма преждевременные роды оперативным путем произведены в 2,6 % случаев. В группе контроля срочные роды проходили во всех случаях через естественные родовые пути.

Оценка здоровья новорожденных, родившихся от матерей основной группы при одиночных дефектах генов, выявила наличие гипотрофии в 20,0 %, перинатальные поражения центральной нервной системы – в 18,6, синдром дыхательных расстройств – в 14,3 % случаев. В группах сравнения и контроля эти состояния не установлены. При комбинации межгенных взаимодействий в основной группе достоверно чаще преобладали гипотрофия новорожденных (54,3 %), перинатальные поражения ЦНС (54,3 %), синдром дыхательных расстройств (51,4 %), тогда как в группе сравнения осложнения встречались в 7,3 % каждого слу-

чая соответственно. Перинатальные потери были только в основной группе (10,0 %).

Таким образом, полученные результаты выявили высокую встречаемость акушерско-гинекологической и соматической патологии при сочетании тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла у женщин с патологической плацентацией. В ходе исследования установлено, что у пациенток с полным предлежанием плаценты течение беременности как при одиночных, так и при комбинации генотипов и аллелей, осложнилось высокой частотой угрозы прерывания, особенностями оперативного родоразрешения и патологией у новорожденных.

Выводы

1. Факторами акушерского риска предлежания плаценты являются возраст пациенток старше 30 лет, отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез.

2. У женщин с полным предлежанием плаценты отягощенный акушерский и тромботический анамнез отмечен достоверно чаще при носительстве комбинированных тромбогенных полиморфизмов по сравнению с обследованными с миграцией плаценты и не встречался у лиц с физиологической плацентацией.

3. Осложнения течения беременности и родов достоверно чаще установлены у женщин с полным предлежанием плаценты с носительством комбинаций аллельных полиморфизмов.

4. Оценка состояния здоровья новорожденных детей показала, что у женщин с полным предлежанием плаценты вне зависимости от носительства единичных полиморфизмов генов или их комбинаций преобладающими являлись гипотрофия новорожденных, перинатальные поражения ЦНС, синдром дыхательных расстройств, а также перинатальные потери.

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. М., 2007.

2. Медяникова И. В., Безнощенко Г. Б. Особенности течения беременности и родов

при аномалиях плацентации // Вестн. Кузбас. науч. центра. Кемерово, 2007. № 4. С. 86–87.

3. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М., 2002.

4. Репина М. А., Сумская Г. Ф., Лапина Е. Н. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность / Под ред. Э. К. Айла-мазяна. СПб., 2008.

5. Маринкин О. И., Белоусова Т. В., Плюшкин В. А. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31, № 4. С. 43–49.

6. Макацария А. Д., Бецадзе В. О., Акиншина С. В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. М., 2007. 1064 с.

7. Озолия Л. А., Патрушев Л. И., Шполянская Н. Ю., Макаров О. В., Стукачева Е. А., Струкова С. М., Мирошников А. И. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, Лейден), протромбина (G20210 A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C 677 T) среди беременных московской популяции и их связь с патогенезом // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. № 1. С. 47–53.

8. Калашикова Е. А., Кокаровцева С. Н., Коваленко Т. Ф., Сироткина О. В., Шейди-

на А. М., Зорилова И. В., Иллариошкин С. Н., Патрушев Л. И. Частота мутации в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Мед. генетика. 2006. Т. 5, № 7. С. 27–29.

9. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромбофилическая терапия в акушерской практике. М., 2003.

10. Никитина Л. А. Молекулярно-генетические маркеры невынашивания беременности и плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.

11. Радзинский В. Е., Смалько П. Я. Биохимия плацентарной недостаточности. М., 2001.

12. Brenner B. Thrombophilia and Fetal Loss // Sem. Thromb. Haemost. 2003. Vol. 29, № 2. P. 165–170.

13. Walker I. D. Thrombophilia in Pregnancy // J. Clin. Pathol. 2000. Vol. 53. P. 573–580.

14. Dudding T. E., Attia J. The Association between Adverse Pregnancy Outcomes and Maternal Factor V Leiden Genotype: A Meta Analysis // Thromb. Haemost. 2004. Vol. 91. P. 290–295.

Материал поступил в редколлегию 17.09.2011

I. A. Myadelets, N. I. Fadeeva, G. V. Serdyuk, I. A. Karbishev, A. P. Momot

THE PECULIARITIES OF PREGNANCY COURSE IN WOMEN WITH THROMBOGENIC POLYMORPHISMS AND PLACENTAL PRESENTATION

To reveal the relationships between hereditary thrombophiliae and pathological placentation, 220 pregnant women with placenta presentation and 100 patients with physiological placentation were examined in the Altai region. The pregnant women were divided into two groups according to the placenta migration. The first (main) group included 70 pregnant women with complete chorion presentation during the first trimester and the absence of placenta migration by the period of delivery. The second (comparison) group was presented by 150 pregnant women with chorion presentation during the first trimester and its following migration during the second half of pregnancy. Obtained data proved the high frequency of genetic anomalies – 81,7% of cases in the patients of the main group, whereas in comparison and screening groups they were in 36,7 and 15,0 % of cases. The most important criterion of the difference between the main group and comparison group was the significant difference of the frequency of overlap of two or more intergenic allelic combinations. They were in 54,3 % of cases in the main group, 7,3 % in comparison group and they were absent in the screening group.

Keywords: pregnancy, placenta presentation, genetic thrombophiliae.