

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF THROMBOPHILIA GENES IN THE COMPLICATIONS DEVELOPMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH OF WOMEN IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

**T. Gubar
L. Alekseeva
V. Sturov**

Summary. The analysis of the survey results from 96 women in the Republic of Buryatia (including 20 women of the Buryat nationality, living in a remote area, 26 women of the Buryat nationality, residing in the city, 50 women of Russian ethnic group) there were no reliably significant differences in the development of pregnancy complications and birth outcomes, although the frequency of occurrence of abnormal genotypes predisposing to the development of more thrombophilia in a European population.

Keywords: thrombophilia, genetic defects, complications of pregnancy, parity homocysteine.

Губарь Татьяна Константиновна

Аспирант, Бурятский государственный
университет, г. Улан-Удэ, Россия
gtk71@mail.ru

Алексева Лилия Лазаревна

Д.м.н., доцент, Бурятский государственный
университет, г. Улан-Удэ, Россия
l.alekseeva09@mail.ru

Стуров Виктор Геннадьевич

Д.м.н., профессор, ФАГОУ «Новосибирский
национальный исследовательский государственный
университет» Минобрнауки РФ

Аннотация. При проведении анализа результатов обследования у 96 жительниц республики Бурятия (из них 20 женщин бурятской национальности, проживающих в отдаленном районе, 26 женщин бурятской национальности, проживающих в городе, 50 женщин русской этнической группы), не было выявлено достоверно значимых различий в развитии осложнений беременности и исходов родов, хотя частота встречаемости патологических генотипов, предрасполагающих к развитию тромбофилии больше в европейской популяции.

Ключевые слова: тромбофилия, генные дефекты, осложнения беременности, паритет, гомоцистеин.

Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные аномалии в системе гемостаза, предполагающих к развитию тромбоза [2].

Женщины с приобретенной и наследственной тромбофилией находятся в группе повышенного риска по развитию тромботических и гестационных осложнений: синдром потери плода, тяжелой преэклампсии, отслойки хориона, тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде. Кроме того, различного рода тромбоэмболические осложнения остаются одной из ведущих причин материнской смертности в большинстве экономически развитых стран Европы и Азии [4, 1].

При тромбофилиях создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активизируется противовоспалительный ответ и форми-

руется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови [2].

По данным авторов наличие тромботических дефектов увеличивает риск развития осложнений при беременности в 3–8 раз [6,7].

В тоже время, сведения о распространенности и клинической значимости полиморфизмов и мутаций генов тромбофилии не всегда однозначны. Это обусловлено и различиями в общепопуляционной частоте полиморфизмов в генах тромбофилии в географических районах и синергизмом врожденных и приобретенных дефектов гемостаза [6].

Цель исследования: Установить наличие или отсутствие различий по частоте встречаемости генных дефектов в системе гемостаза и их взаимосвязь с возник-

Таблица 1. Паритет обследованных пациенток (n=96)

Число беременностей у женщин	(n=20)		(n=26)		(n=50)	
	Абс. знач., N	%	знач., N	%	Абс. знач., N	%
1	5	25%	9	34,6%	19	38%
2	1	5%	4	15,4%	10	20%
3	3	15%	3	11,5%	12	24%
4	4	20%	5	19,2%	5	10%
5	2	10%	3	11,5%	3	6%
6	1	5%	2	7,7%	1	2%
7 и более	4	20%	-	-	-	-
всего	76	100%	73	100%	116	100%

Таблица 2. Исходы предыдущих беременностей (акушерский анамнез) пациенток (n=96)

Исходы беременностей	1 группа (n=20)		2 группа (n=26)		3 группа (n=50)	
	Абс. знач., N	Отн. показ., %	Абс. знач., N	Отн. показ., %	Абс. знач., N	Отн. показ., %
Всего беременностей	76	100%	73	100%	116	100%
Роды в анамнезе: преждевременные своевременные	3 24	3,9% 31,6%	4 20	5,5% 27,4%	6 25	5,2% 23,2%
Артифициальные аборт	26	34,2%	22	30,1%	19	16,4%
Один самопроизвольный аборт в анамнезе	6	7,9%	7	9,6%	20	17,2%
Два и более самопроизвольных аборта в анамнезе	4	5,2%	4	5,5%	12	10,3%
Одна неразвивающаяся беременность в анамнезе	5	6,6%	5	6,8%	6	5,2%
Две и более неразвивающихся беременности в анамнезе	3	3,9%	2	2,7%	7	6%
Первая беременность	5	6,5%	9	12,3%	19	16,4%

новением акушерских осложнений в разных этнических группах.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели были обследованы 96 женщин (**средний возраст 29,4±4,6 лет**). В 1 —ю группу вошли — женщины бурятской национальности, проживающие с сельской местности (n=20), во 2 —ю группу — женщины бурятской национальности, проживающие в городе (n=26), и в группу сравнения вошли женщины русской этнической группы, также прошедшие обследование на полиморфизм генов тромбофилии (n=50).

Во всех группах методом аллель специфичной полимеразной цепной реакции (асПЦР) с последующей детекцией методом электрофореза в 3%агаровом геле проводили определение полиморфизмы генов тромбофилии: F2 20210 A/G, F5 1691 A/G, F7G/G, FGBG/G, ITGA2 (α2-интегрин) C/C, ITGB (β3интегрин) C/C, PAI-1 (SERPINC-1) 5G/4G, MTHFR677C>T, MTHFR1298A>G, MTR2756 A>G, MTRR66A>G.

Работа выполнена на базе акушерско-гинекологической клиники медицинского центра «Диамед», г. Улан-Удэ. Выполнение настоящего исследования проводилось на основании положительного решения госпитального этического комитета и после получе-

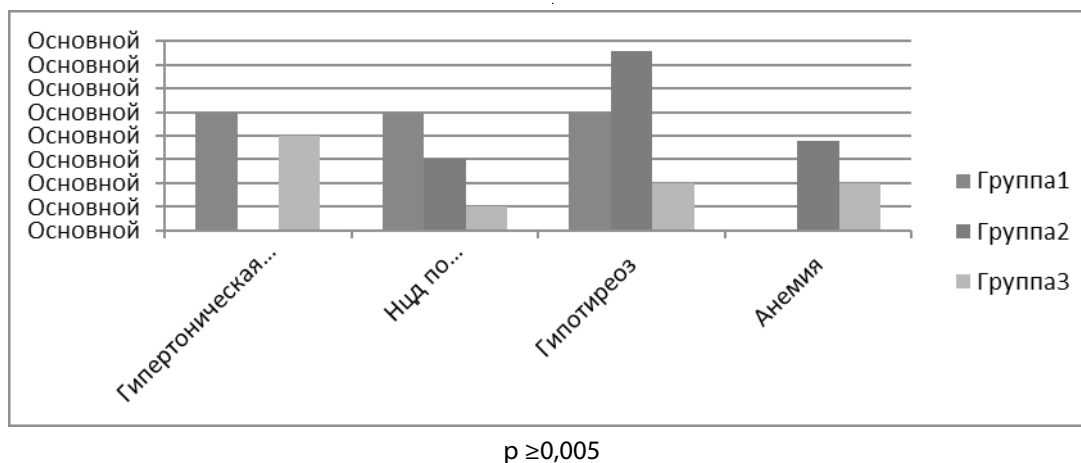


Рис. 1. Структура экстрагенитальной патологии

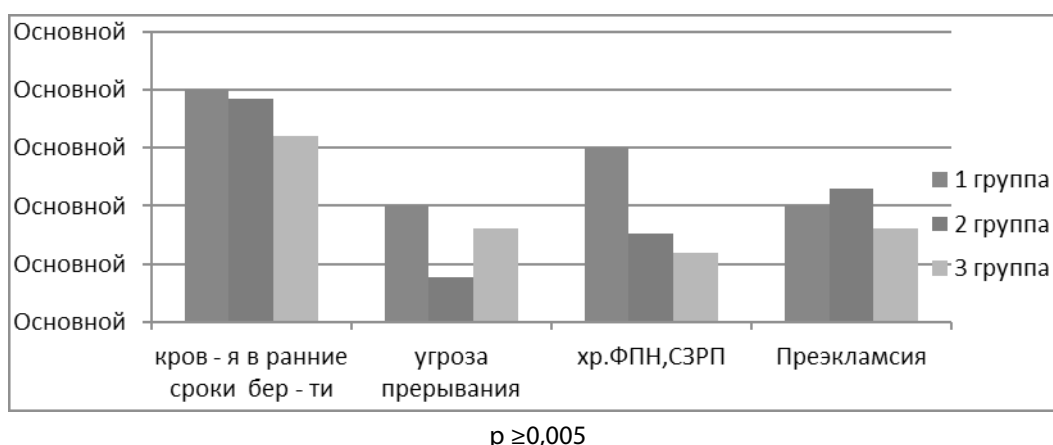


Рис. 2. Осложнения беременности.

ния письменного информированного согласия обследуемых пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст составил в 1-й группе $30 \pm 4,1$ лет, во 2-й группе $30,35 \pm 1,25$ лет, в 3-й группе $30,45 \pm 2,35$ лет. Образование высшее в 1-й группе 30%, во 2-й группе 93,4%, в 3-й группе 92%.

Паритет обследованных женщин представлен в табл. 1.

При обследовании установлено, что всего у пациенток 1-й группы было 76 беременностей (на 1 женщину — 3,8 беременности), во 2-й группе 73 беременности (на 1

женщину — 2,8 беременности), в 3-й группе — 116 беременностей (на 1 женщину 2,32 беременности)

В 3-й группе больше процент первобеременных 38% — по сравнению с 1-й группой 25% и 2-й группой — 34,6%.

В табл. 2 представлены исходы предыдущих беременностей у обследованных женщин.

При анализе паритета обследованных женщин установлено, что всего у пациенток 1 группы было 76 беременностей, у пациенток 2-й группы — 73 беременности, в 3-й группе 116.

Паритет: В 1-й группе — 1,2 беременности с благоприятным исходом на 1 женщину, многорожавшие составили 30%, неудачные попытки вынашивания бе-

Таблица 3. Полиморфизмы генов системы гемостаза

Группы исследования	Генотип			
PAI — 1~<5G/4G				
	5GG	5G4G	4G4G	5G4G+4G4G
Группа 1 (n=20)	—	18(90%)	2(10%)	20(100%)
Группа 2(n=23)	6 (23%)	16(61,5%)	4(15,3%)	20(76,8)
Группа 3 (n=50)	10(20%)	12(24%)	28(56%)	40(80%)
MTHFR677C> T				
	CC	CT	TT	CT+TT
Группа 1(n=20)	8(40%)	10(50%)	2(10%)	12(60%)
Группа 2(n=26)	16(61,6%)	10(38,4%)	—	10 (38,4%)
Группа 3(n=50)	14(28%)	20(40%)	16(32%)	36(72%)
MTHFR1298A >G				
	AA	AG	GG	AG+GG
Группа 1(n=20)	8(40%)	10(50%)	2(10%)	12(60%)
Группа 2(n=26)	14(53,8%)	8(30,7%)	4(15,3%)	12(46%)
Группа 3(n=50)	16(28%)	20(40%)	14(32%)	34(72%)
MTR2756A > G				
	AA	AG	GG	AG+GG
Группа 1(n=20)	12(60%)	6(30%)	2(10%)	8(40%)
Группа2(n=26)	14(53,8%)	8(30,7%)	4(15,3%)	12(46%)
Группа3(n=50)	30(60%)	16(32%)	4(8%)	20(40%)
MTRR66A>G				
	AA	AG	GG	AG+GG
Группа1(n=20)	4(20%)	16(80%)	—	16(80%)
Группа 2 (n=26)	16(61,5%)	8(30,7%)	2(7,7%)	10(38,4%)
Группа 3 (n=50)	14(28%)	26(52%)	12(24%)	38(76%)

ременности составили 0,9 на 1 женщину. Во 2-й группе выношено беременностей удачно 0,77, в этой группе первобеременные составили 50%, неудачные попытки вынашивания беременности 0,69 на 1 пациентку. В 3-й группе 0,5 беременности с благоприятным исходом, первобеременные составили 38%, репродуктивные потери на 1 женщину в среднем — 0,9.

Структура экстрагенитальной патологии представлена на рис. 1

Гинекологическая патология представлена в 1-й группе в 25% — миома матки, НМЦ в анамнезе у 10%; во 2-й группе миома матки у 30,7%; НМЦ у 23%, хронический эндометрит у 7,6%; в 3-й группе миома матки у 20%, НМЦ у 2%, НГЭ у 4%.

Осложнения гравидарного периода у контингента обследованных пациенток проиллюстрировано на рис. 2

Анализ исходов родов

Осложнения со стороны матери и плода были следующими:

В 1-й группе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты 5%, преэклампсия — 5%, СЗРП — 10%, ФПН 20%. Средний гестационный возраст на момент родов — 36,94±0,27 г. Вес плодов — 3040±145 г. Средний объем кровопотери — 223±65.9 мл.

Во 2-й группе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 7,6%, СЗРП — 7,6%,



Рис. 3. Показатели гомоцистеина.

преэклампсия 3,8%, вызванная беременностью гипертензия — 11,5%. Вес плодов — $2737 \pm 761,1$ г. Средний гестационный возраст — $36,28 \pm 0,36$ г. Средний объем кровопотери — $221 \pm 56,33$ мл.

В 3-й группе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 2%, ФПН — 14%, СЗРП — 8%, преэклампсия 4%, вызванные беременностью гипертензия 10%, антенатальная гибель плода — 2%. Средний гестационный возраст — $34,38 \pm 0,57$ г. Средний объем кровопотери $3,133 \pm 295$ г.

Результаты тестирования на наличие полиморфизма в генах F2, F5, F7, FGB, ITGA2 — α 2интегрин, ITGB — β 3интегрин не выявлено достоверных отличий ($p > 0,5$).

В качестве неблагоприятных рассматривались аллельные полиморфизмы генов системы гемостаза и данные по носительству указанных генотипов представлено в таб. 3.

Условные сокращения: PAI (SERPIN — 1) антагонист тканевого активатора плазминогена, MTHFR — метилентетрагидрофосфатредуктаза, MTR — метионин-редуктаза, MTRR — метионинсинтаз-редуктаза.

Процент патологической позитивности по полиморфизмам генов фолатного цикла составил: 1 группе — 30% патологические гомозиготы, 2 группе — 38% патологические гомозиготы, 3 группе — 96% патологические гомозиготы.

По гену MTHFR(C677T), регулирующий метаболизм фолиевой кислоты в 1 — группе — 10%, 2-й группе — отсутствуют, 3 — группа — 32%.

Ген MTRR(66A>C), регулирующий метаболизм витамина B12: 1 — группа — 10%, 2- группа — 7,6%, в 3 — группе — 24%

Патологические гомозиготы по гену SERPINC-1 (PAI-1 5G/4G): 1группе — 10%, 2 группе — 15%, 3 группа — 56%.

Динамика изменения плазменной концентрации гомоцистеина представлена на рис. 3

Средний уровень концентрации гомоцистеина в 1 — группе составляет — $(6,8 \pm 1,4)$ мкМоль/л, во 2 — группе — $(4,7 \pm 1,6)$ мкМоль/л в 3 — группе $(4,68 \pm 1,65)$ мкМоль/л. В 1- группе показатель гомоцистеина выше, возможно это связано с особенностями питания, так как сюда входят женщины бурятской этнической группы, проживающие в сельской местности.

Выводы

В соизмеримых по возрасту и социальному статусу группах обследуемых, частота развития осложнений беременности не имеет значимых различий, хотя частота встречаемости патологических генотипов больше в группе европейской популяции, что согласуется с данными зарубежной литературы о высоком проценте бессимптомного носительства гетерозиготных полиморфизмов в гене PAI-1 (5G/4G) среди европейской популяции (до 41,7%) [9]

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Кулаков В. И. Радзинский В. Е. Савельева Г. М. под редакцией. Акушерство. Национальное руководство. М. ГОЭТАР. Медиа. — 2007. — 1064с.
2. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско — гинекологической клинике. Молекулярно — генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений, руководство для врачей/ А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина // ООО «Медицинское информационное агентство»: Москва 2007 г. — 1200с.
3. Макацария А. Д. Бицадзе В. О. Тромботическая и противотромботическая терапия в акушерской практике. М — Триада X. — 2003. — С. 904.
4. Макацария А. Д. Бицадзе В. О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. «Медицинское информационное агентство» с 214–216.
5. Макацария А. Д. Бицадзе В. О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: Триада X 2008 г..
6. Газиева И.А., Чистякова Г. Н., Ковалев В. В. Полиморфизмы генов фолатного обмена и показатели функционального состояния эндотелия в ранние сроки беременности: факторы риска развития гестационных осложнений. //Акушерство и гинекология. — 2013. — № 1 с 57–61.с. 2.6.
7. Долгушина В.Ф., Верейна Н. К. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе.// Акушерство и гинекология. 2011; 3: 27–31. 79.
8. Лоскутова Т. А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при проэкламсии.//Акушерство и гинекология. — 2013. № 10 с 23–27.
9. Jeng J. R. Association of PAI-1 gene promoter 4G/5G polymorphism with plasma PAI-1 activity in Chinese patients with and without hypertension // Am J Hypertens. — 2003. — Vol. 16, N. 4. — P. 290–296].

© Губарь Татьяна Константиновна (lalekseeva09@mail.ru), Алексеева Лилия Лазаревна (lalekseeva09@mail.ru), Стуров Виктор Геннадьевич.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Улан-Удэ