

А. А. Ниделько

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Научный руководитель ассист. Е. В. Терешко

Кафедра акушерства и гинекологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г. Минск

***Резюме.** В статье представлена информация о наследственном, соматическом, акушерско-гинекологическом анамнезе, гематологических изменениях во время беременности и наиболее частых осложнениях гестации у женщин Республики Беларусь с невынашиванием беременности и наследственной тромбофилией.*

***Ключевые слова:** невынашивание беременности, наследственная тромбофилия, гены системы гемостаза.*

***Resume.** The article presents information about hereditary, somatic, obstetric history, hematological changes during pregnancy and the most common complications of pregnancy in women of Republic of Belarus with recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia.*

***Keywords:** recurrent miscarriage, hereditary thrombophilia, the genes of the hemostatic system.*

Актуальность. В настоящее время частота невынашивания беременности в странах СНГ составляет 10 – 25% от всех беременностей. Риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, после 2-х предшествующих самопроизвольных прерываний - 36-38% [3]. Абсолютное большинство генетических форм тромбофилий клинически проявляется именно во время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности

[2]. По данным различных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10-30% [1].

Цель: выявить наиболее часто встречающиеся варианты полиморфизмов генов системы гемостаза и оценить их роль в развитии акушерских и экстрагенитальных осложнений у женщин Республики Беларусь, страдающих невынашиванием беременности.

Задачи:

1. Изучить наследственный, соматический и акушерско- гинекологический анамнез женщин с невынашиванием беременности.

2. Определить частоту различных полиморфизмов генов системы гемостаза у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

3. Изучить особенности системы гемостаза у беременных с наследственными тромбофилиями.

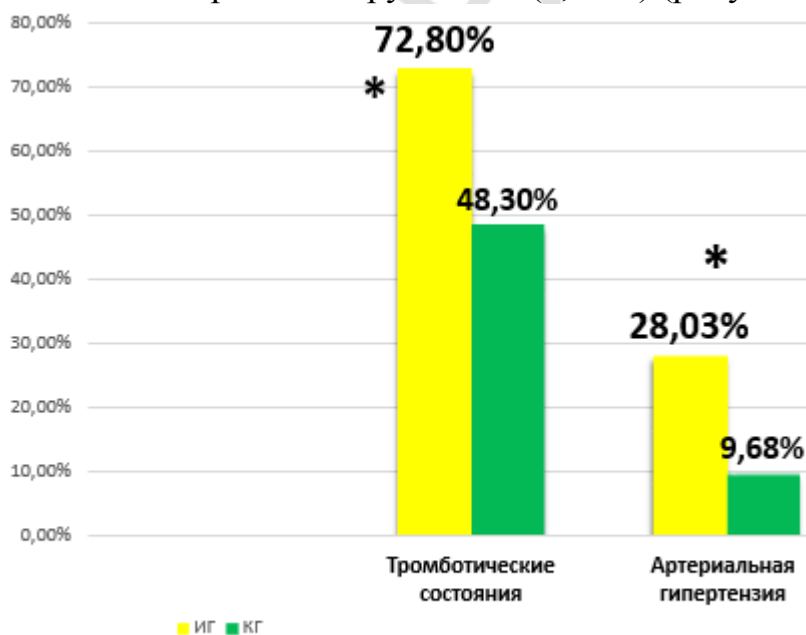
Материал и методы. Проведено анкетирование пациенток и ретроспективный анализ медицинской документации, включающей истории родов женщин, родоразрешенных в УЗ «1ГКБ» г. Минска и индивидуальные карты беременных и родильниц УЗ «4 ЖК». Выполнен анализ данных генетических паспортов пациенток, обследованных в ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» за 2013-2014гг. Исследовались следующие гены системы гемостаза: ген I фактора свертывания (F1), ген II фактора свертывания (F2), ген V фактора свертывания (F5), ген XIII фактора свертывания (F13), ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS 4a/4b), ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS Glu298Asp), ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), гены метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T и A1298C).

Исследуемую группу составили 107 женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности (средний возраст - 30,7±4,5 лет), контрольную - 31 пациентка с отсутствием самопроизвольных и искусственных прерываний беременности в анамнезе (средний возраст - 29,3±4,9 лет). Для выявления особенностей течения гестационного процесса в исследуемой группе была выделена подгруппа (П1) из 32 женщин, у которых беременность завершилась родами.

Выполнено анкетирование женщин исследуемой и контрольной групп. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica 6.1. Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F - критерию Фишера, T- критерию Стьюдента, критерию χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациенток с наследственными тромбофилиями и невынашиванием беременности наследственный анамнез достоверно чаще был осложнен тромботическими состояниями (тромбоз вен

нижней конечности, инфаркт миокарда, инсульт) у близких родственников - 76 (72,8 %) случаев в сравнении с женщинами группы контроля - 15 случаев (48,3%). Кроме того, близкие родственники женщин исследуемой группы достоверно чаще страдали артериальной гипертензией 30 (28,03%) случаев, в сравнении с родственниками женщин контрольной группы - 3 (9,68%) (рисунок 1).



Примечание: Достоверность различий по сравнению с КГ (* $p < 0,05$,) по критерию Фишера

Рисунок 1 – Наследственный анамнез женщин

В анамнезе у пациенток с наследственными тромбофилиями было 235 беременностей. Среди них 117 (49,79%) закончились неразвивающейся беременностью до 12 недель, 6 (2,55%) неразвивающейся беременностью после 12 недель, 58 (24,68%) - самопроизвольным выкидышем до 12 недель, 8 (3,4%) - самопроизвольным выкидышем после 12 недель, 30 (12,77%) и 4 (1,7%) срочными и преждевременными родами, соответственно. Из 107 женщин у 59 (55,14%) наблюдалось привычное невынашивание беременности. В структуре гестационных осложнений у пациенток исследуемой группы достоверно чаще встречалась угроза невынашивания беременности - 30 случаев (93,75%) против 5 (16,1%) случаев контрольной группы и истмико-цервикальная недостаточность, которая диагностировалась у 8 (25,0%) беременных с невынашиванием и не встречалась у женщин контрольной группы.

Среди экстрагенитальных заболеваний у женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности достоверно чаще, чем в группе контроля встречалась артериальная гипертензия (25 (23,36%) случаев против 2 (6,45%) случаев). В то время как, женщины группы контроля достоверно чаще, чем пациентки исследуемой группы страдали миопией различной степени тяжести

(9(29,03%) против 8(7,47%) случаев). Мы попытались установить наличие связи между артериальной гипертензией и генами, отвечающими за сосудистый тонус. Установлена умеренная прямая корреляционная связь между частотой встречаемости генотипа DD ACE (гена ангиотензинпревращающего фермента) и развитием артериальной гипертензией у пациенток исследуемой группы.

Среди неблагоприятных полиформизмов генов системы гемостаза у женщин с невынашиванием беременности лидирующее место занимает дефект гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), имеющийся у 81,28% пациенток исследуемой группы (генотип 4G/4G 31,78% и генотип 4G/5G 49,50%). Вторым и третьим по частоте встречаемости являются дефекты генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и XIII фактора свертывания крови, которые выявлены у пациенток с невынашиванием беременности в 69,15% и 57,00%, соответственно (рисунок 2). В ходе исследования была установлена умеренная прямая корреляционная связь между 4 эпизодами невынашивания беременности в анамнезе пациенток и наличием у них сочетания дефектного гомозиготного генотипа гена XIII фактора свертывания с дефектным гомозиготным генотипом гена ингибитора активатора плазминогена.

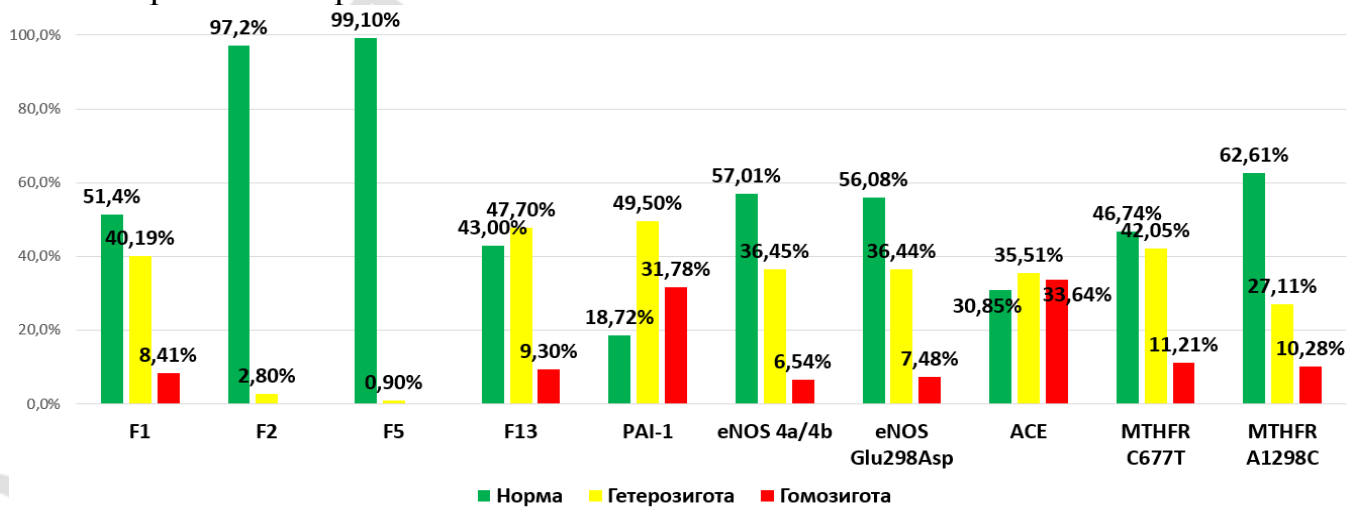


Рисунок 2 – Гены и их полиморфизмы

Нами были проанализированы показатели плазменного гемостаза у беременных женщин с наследственной тромбофилией и пациенток контрольной группы. Выявлено, что активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время, международное нормализованное отношение у беременных исследуемой группы были несколько короче, однако эти различия не явились статистически значимыми, в то время как активность протромбинового комплекса в 1 триместре гестации, уровень фибриногена А и Д-димеров в 1 и 2 триместрах гестации были достоверно выше у женщин с наследственными тромбофилиями в сравнении с пациентками группы контроля (рисунки 3, 4).

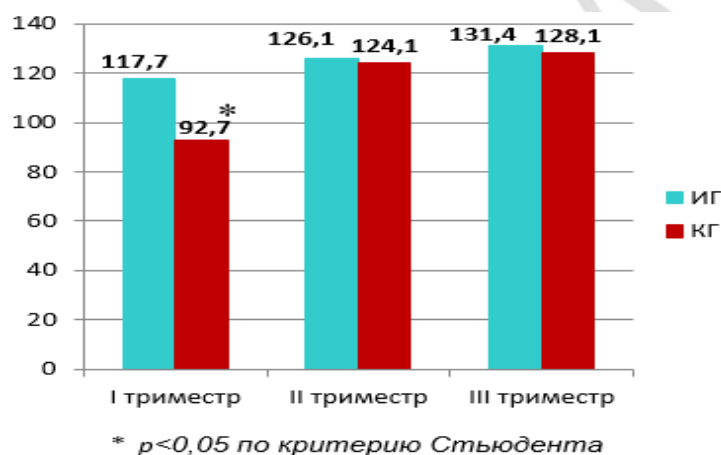
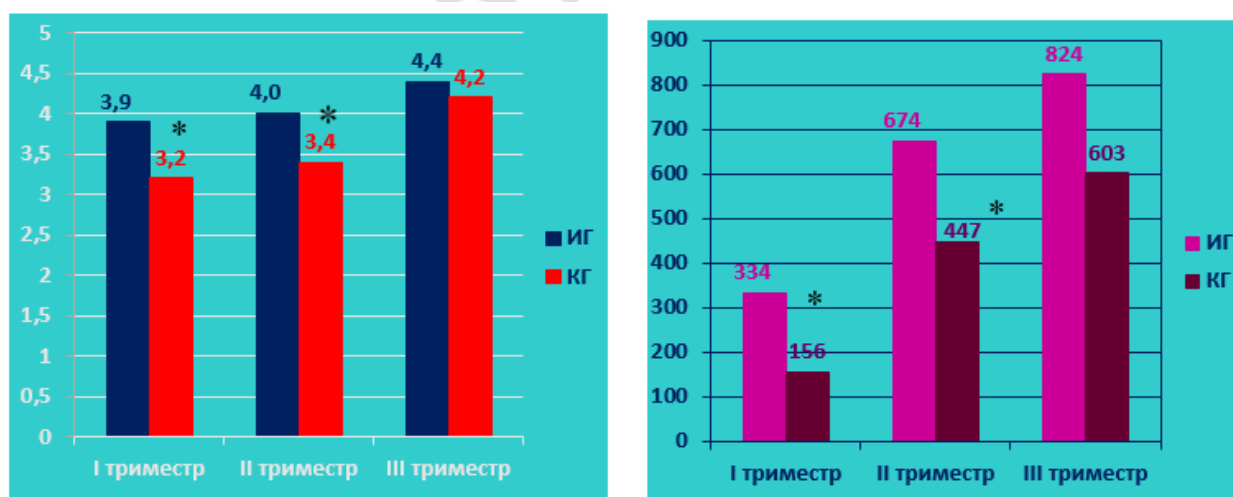


Рисунок 3 – Активность протромбинового комплекса, %



* $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

Рисунок 4 – Фибриноген А, г/л (слева), Д-димер, нг/мл (справа)

Выводы:

1. Пациентки с наследственными тромбофилиями достоверно чаще, чем женщины контрольной группы имеют отягощенный наследственный анамнез: их близкие родственники достоверно чаще страдают артериальной гипертензией и тромботическими состояниями.

2. В структуре репродуктивных потерь женщин с наследственными формами тромбофилий преобладают неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши до 12 недель гестации, в структуре гестационных осложнений – угроза невынашивания, истмико-цервикальная недостаточность.

3. Наиболее частой формой экстрагенитальной патологии, выявляемой у пациенток с наследственными тромбофилиями является артериальная гипертензия, развитие которой коррелирует с наличием носительства гомозиготного варианта гена ангиотензинпревращающего фермента (D/D(-/-)).

4. Среди дефектных полиформизмов генов у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе наиболее часто встречаются дефекты гена ингибитора активатора плазминогена, гена ангиотензинпревращающего фермента и гена XIII фактора свертывания крови.

5. Система гемостаза беременных с наследственными тромбофилиями характеризуется повышенной коагуляционной активностью и более высокими уровнями д-димеров, что способствует повышенному тромбообразованию и может служить ведущим патогенетическим звеном развития акушерских осложнений у данной группы пациенток.

A. A. Nidelko

THE ROLE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN RECURRENT MISCARRIAGES

Tutor Assistant E. V. Tereshko

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

SSI "Institute of genetics and cytology of NAS of Belarus", Minsk

Литература

1. Bennett, S. A. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link / S. A. Bennett // British journal of hematology. – 2012. – № 157. – P. 529-542.
2. Генетические факторы тромбофилии и гипергомоцистеинемии при неразвивающейся беременности и начавшемся выкидыше / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Т. Б. Очан и др. // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 42-44.
3. Роль мутаций в генах FII, FV и MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием / М. Б. Шаманова, И. К. Гоголевская, Е. Г. Лебедева и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 104-107.