

УДК. 616-053.34.616.15-07

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К НАРУШЕНИЯМ ГЕМОСТАЗА КАК ФАКТОР РИСКА ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Красноружских Е. А., Игитова М. Б.

ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России", Барнаул, Россия (656038, Барнаул, пр.Ленина,40) e-mail: rector@agmu.ru

Проведено обследование 212 беременных на наличие генетических детерминант тромбофилии. Гомозиготные генотипы выявлены в 4,2 % случаев и регистрировались только у женщин с осложненным течением беременности. Гетерозиготные формы генетической тромбофилии регистрировались с высокой частотой (70,8 %) и чаще выявлялись у пациенток с осложненным течением беременности. Мультигенные ассоциации тромбофилических детерминант также достоверно чаще регистрировались в группе женщин с гестационными осложнениями и неблагоприятными перинатальными исходами. Наличие генетической предрасположенности к нарушениям гемостаза увеличивало риск развития акушерских осложнений в 1,4 раза, мультигенные формы увеличивали риск в 1,3 раза, перинатальный риск возрастал в 1,5 раза. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о целесообразности обследования беременных на наличие генетических форм тромбофилии для более точной идентификации групп акушерского и перинатального риска.

Ключевые слова: тромбофилии, перинатальные осложнения, дети.

ETIC PREDISPOSITION FOR PRESENCE OF HAEMOSTASIS AS A RISK FACTOR OF GESTATIONAL AND PERINATAL COMPLICATIONS

Krasnoruzhskih E. A., Igitova M. B.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenina street, 40), e-mail: rector@agmu.ru

The examination of 212 pregnant women has been done to check for presence of thrombophilia's genetic determinant. The homozygous genotypes were detected in 4.2% cases and only for women with complicated or abnormal pregnancy. The heterozygous forms of genetic thrombophilia were detected more often, in 70.8% cases, and mostly for women with complicated or abnormal pregnancy. The multigene associations of the thrombophilic determinants were also registered reliably more often in the group of women with gestational complications and negative perinatal outcomes. The presence of genetic predisposition to hemostasis disorders has increased the risk of obstetric complications at a ratio of 1.4, gene forms have increased the same risk at a ratio of 1.3, perinatal risk has increased at a ratio of 1.5. The results of this research indicate that the examination of pregnant women for the subject of the genetic forms of thrombophilia's presence is advisable for more precise identification of obstetric and perinatal groups of risk.

Key words: thormophilia, perinatal complications, children.

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют о наследственной предрасположенности к неблагоприятному течению беременности и ассоциативности акушерских и перинатальных осложнений с нарушениями в системе гемостаза [1, 3, 6, 8]. В последнее десятилетие активное развитие молекулярной генетики привело к открытию полиморфизма генов, ответственных за синтез ряда факторов свертывающей системы крови, предрасполагающих к тромбообразованию, что способствовало возникновению нового научного направления – учения о тромбофилиях. В настоящее время существует большой интерес исследователей к проблеме наследственных тромбофилий [2, 4, 5]. Однако практическая целесообразность

обследования женщин на наличие генетических дефектов гемостаза с целью составления акушерского и перинатального прогноза изучена недостаточно.

Цель исследования: оценить риск развития гестационных и перинатальных осложнений при наличии некоторых форм генетической тромбофилии.

Материал и методы. Обследование на наличие тромбофилических ДНК-мутаций и полиморфизмов включало ПЦР-диагностику мутаций генов FV Leiden (G1691A), протромбина (G20210A), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, G677T) и полиморфизма гена PAI-1 (675 4G/4G, 675 4G/5G). Исследования выполнены у 212 беременных, обследованных безвыборочным методом в ранние сроки гестации. После завершения беременности, в зависимости от особенностей ее течения и исхода, женщины были разделены на две клинические группы.

Основную группу составили 134 женщины, беременность которых сопровождалась гестационными осложнениями: угрозой прерывания, гестозом, нарушением состояния фето-плацентарной системы по данным ультразвуковой диагностики (задержкой роста плода, много- и маловодием, гемодинамическими нарушениями плодово-плацентарного кровообращения). У 66 пациенток данной группы (49,3 %) исход беременности был неблагоприятным: у 4 женщин (3,0 %) произошел самопроизвольный аборт, у двух пациенток – антенатальная гибель плода, у 13 женщин (9,7 %) беременность завершилась преждевременными родами и 47 женщин (35,1 %) родили доношенных детей с синдромом задержки внутриутробного развития по гипотрофическому типу I–II степени, заболеваниями постгипоксического генеза или их сочетанием. Показатель перинатальной смертности в данной группе составил 15,4 %, заболеваемости новорожденных – 468,8 %.

Группу сравнения составили 78 женщин с физиологическим течением беременности, родившие здоровых доношенных детей.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows. Критический уровень достоверности (p) принимался равным 0,05. Для расчета относительного риска развития осложнений (ОР) использовались четырехпольные таблицы [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст беременных в группах сравнения варьировал в пределах от 18 до 40 лет и не имел достоверных различий: средний возраст женщин основной группы составил $25,8 \pm 0,5$ года, группы сравнения – $25,7 \pm 0,6$ года ($p > 0,05$). По акушерскому паритету беременные также были сопоставимы: удельный вес первобеременных (40,3 % и 38,5 %, $p > 0,05$) и повторнобеременных (59,7 % и 61,5 %, $p > 0,05$), а также первородящих (73,1 % и 74,4 %, $p > 0,05$).

$p > 0,05$) и повторнородящих (26,9 % и 25,6 %, $p > 0,05$) в сравниваемых группах был практически одинаковым. Анализ акушерского анамнеза показал, что у пациенток с гестационными осложнениями значительно чаще регистрировались самопроизвольные аборты (27,6 % и 10,3 %, $p < 0,01$).

Среди соматических заболеваний беременных основной группы можно выделить хроническую артериальную гипертензию (11,9 %) и ожирение (14,2 %), которые наблюдались у них достоверно чаще, чем у женщин с физиологическим течением беременности (3,8 % и 5,1 %, $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Существенных различий в частоте других нозологических форм не установлено.

Наше исследование позволило выявить высокую распространенность тромбофилических мутаций и их ассоциаций среди пациенток обеих групп (таблица), но у женщин с осложненным течением беременности установлено достоверное увеличение данного показателя в сравнении с группой физиологической беременности (80,6 % и 65,4 %, $p < 0,05$). Относительный риск развития осложнений гестации при наличии генетических форм тромбофилии составил 1,39 (95 % ДИ 1,03–1,86; $p = 0,03$).

Среди женщин, родивших детей с теми или иными заболеваниями ($n = 62$), наследственная предрасположенность к дефектам гемостаза выявлена у 41 пациентки (66,2 %). Относительный риск неблагоприятного перинатального исхода при этом возрастал незначительно ($OR = 1,02$).

Таблица

Частота выявления детерминант генетической тромбофилии при физиологической и осложненной беременности

ДНК-мутации и полиморфизмы	Пациентки с гестационными осложнениями ($n = 134$)		Физиологическая беременность ($n = 78$)	
	абс.	%	абс.	%
Всего выявлено	108	80,6*	51	65,4
Гомозиготные мутации	9	6,7**	0	0
Гетерозиготные мутации	99	73,9	51	65,4
V фактора (Leiden)	25	18,7	14	17,9
МТНFR	42	31,3	18	23,1
II фактора	21	15,7	8	10,3
PAI-1	73	54,5	35	44,9
Мультигенные ассоциации	46	34,3*	16	20,5
Тройственные мутации	6	4,5	4	5,1
Не выявлено	26	19,4*	27	34,6

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ между группами.

У большинства пациенток выявлено гетерозиготное носительство мутаций. Гомозиготные формы генетической тромбофилии регистрировались только у женщин с гестационными осложнениями: у 6 пациенток выявлена мутация PAI-1 и у 3 беременных – мутация MTHFR. Наиболее частыми формами наследственной предрасположенности к тромбообразованию оказались полиморфизм гена PAI-1 (у 108 женщин, что составляет 50,9 %) и мутация MTHFR (у 60 беременных, 28,3 %). Достоверных различий по частоте носительства отдельных мутаций в группах сравнения не установлено. Мультигенная тромбофилия имела место у 62 беременных (29,2 %) и значительно чаще регистрировалась у пациенток с гестационными осложнениями (34,3 % и 20,5 %, $p < 0,05$). Наиболее распространенной ассоциацией у обследованных беременных было сочетание мутации MTHFR и полиморфизма PAI-1: у 26 пациенток с гестационными осложнениями (19,4 %) и у 11 женщин с физиологическим течением беременности (14,1 %, $p > 0,05$). Другие сочетания мутаций, в том числе тройственные, были единичными, и достоверных различий в частоте их носительства у беременных сравниваемых групп не установлено. Наличие всех четырех определяемых мутаций имело место только у двух пациенток: у обеих женщин беременность сопровождалась плацентарной недостаточностью с синдромом задержки роста плода и завершилась спонтанными преждевременными родами при сроках 31 и 35 недель. Наличие мультигенной тромбофилии увеличивало риск развития осложнений гестации в 1,3 раза (OR=1,26; 95% ДИ 1,04–1,54; $p=0,021$). Мультигенные ассоциации протромбогенных детерминант были зарегистрированы у 22 пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами (35,5 %) и увеличивали перинатальный риск в 1,5 раза (OR=1,48; 95% ДИ 1,03–2,12; $p=0,036$).

Выводы

1. Тромбофилические состояния, обусловленные наследственными факторами, достоверно увеличивают риск развития осложнений беременности (в 1,4 раза). Мультигенная тромбофилия значительно увеличивает как акушерский (в 1,3 раза), так и перинатальный риск (в 1,5 раза).
2. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности обследования беременных на наличие генетических форм тромбофилии для более точной идентификации групп акушерского и перинатального риска.

Список литературы

1. Айламазян Э. К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнулина, Н. Н. Петрищев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 38-42.
2. Баймурадова С. М. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами / С. М. Баймурадова, В. О. Бицадзе, Т. Е. Матвеева и др. // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 21-27.
3. Беньяминова А. Б. Тромбофилия и акушерские осложнения / А. Б. Беньяминова // Естеств. и техн. науки. – 2006. – № 2. – С. 92-93.
4. Кварацхелия Е. Е. Генетическая и приобретенная тромбофилия у пациенток с гипертензивным синдромом / Е. Е. Кварацхелия // АГ-инфо. – 2006. – № 4. – С. 20-21.
5. Макацария А. Д. Антитела к фосфолипидам, генетические формы тромбофилии и гестоз / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова, Н. В. Долгушина // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С. 130-131.
6. Макацария А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
7. Тихова Г. П. Расчет и интерпретация относительного риска и других параметров, полученных из четырехпольной таблицы частот / Г. П. Тихова // Электрон. дан. – 2008. – Режим доступа: http://www.critical.ru/actual/statistica/oddsratio_description.htm.
8. Pabinger I. Thrombophilia and pregnancy outcomes / I. Pabinger, R. J. Vormittag // Thromb. and Haemost. – 2005. – Vol. 3, N 8. – P. 1603-1610.

Рецензенты:

Скударов Е. В., д.м.н., профессор кафедры педиатрии №1 ГБОУ ВПО АГМУ МЗ и СР РФ, г. Барнаул.

Суворова А. В., д.м.н., профессор кафедры №1 ГБОУ ВПО АГМУ Росздрава, г. Барнаул.