

УДК 618.34-02:575.174.015.3

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА I ТИПА КАК ФАКТОРА РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Николаева М.Г.¹, Сердюк Г.В.², Григорьева Е.Е.³¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул² Алтайский филиал ФГБУ ГНЦ Минздрава РФ, г. Барнаул³ БММО ГУАК по здравоохранению и фармакологической деятельности, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Для определения связи преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) с наличием полиморфизмов в генах системы гемостаза и обмена фолатов проведено исследование «случай-контроль», в которое включены 717 женщин. Всего проанализировано более 100 потенциальных предикторов, включая результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов: *FV(Arg506Gln)*, *F II (20210 G/A)*, *MTHFR (Ala222Val)*, *PAI-I(-675 5G/4G)*. Исследование показало, что полиморфизм в гене *(PAI-I)(-675 5G/4G)* является значимым фактором риска ПРПО при доношенной беременности: гетерозиготное носительство полиморфизма *PAI-I* увеличивает шанс ПРПО в 3,6 раза (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,4–5,4; $p = 6 \cdot 10^{-10}$), гомозиготное в 1,7 раза (95%-й ДИ 1,1–2,6; $p = 0,01$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременный разрыв плодных оболочек, полиморфизм генов гемостаза, факторы риска.

Введение

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) представляет собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике. Актуальность ее несомненна ввиду увеличения материнской заболеваемости, неонатальной заболеваемости и смертности [1–3]. Причины, вызывающие преждевременный разрыв плодных оболочек, до конца не изучены. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) указывает на следующие факторы риска, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившихся преждевременно с ПРПО; воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; травмы [4]. По мнению S.S. Daneshmand и соавт. (2002), ведущей причиной досрочного разрыва плодных оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, то-

гда как местное воспаление возникает вторично после ПРПО [5].

Несмотря на объем накопленных знаний о причинах ПРПО [6–11], до настоящего времени остается открытым вопрос об этиологии и группе риска данного осложнения беременности. В литературе не обнаружено сообщений, где полиморфизм в генах системы гемостаза и обмена фолатов рассматривается как фактор риска ПРПО, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – определить связь и риск ПРПО с наличием полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена I типа *PAI-I*.

Материал и методы

Для установления связи и риска ПРПО с наличием полиморфизма в гене *PAI-I* при сроке беременности 38–40 нед проведено исследование «случай – контроль», в которое включены 717 женщин в возрасте от 21 до 41 года (средний возраст $29,2 \pm 4,7$ года). Основная группа – 213 (29,7%) пациенток с разрывом плодных оболочек до начала родовой деятельности. Группа контроля – 504 (70,4%) женщины со спонтанным своевременным разрывом плодных оболочек (СРПО). Группы были сопоставимы по возрасту и социальным характеристикам.

✉ Николаева Мария Геннадьевна, тел./факс .+(3852)246789; 8-903-996-2900; e-mail: nikolmg@yandex.ru

У всех беременных изучались потенциальные факторы риска ПРПО. Исследование включало в себя два этапа. На первом этапе все предикторы были разделены на четыре группы: 1) соматический анамнез, 2) акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез, 3) течение настоящей беременности, 4) результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов: мутация фактор V Лейден – *FV (Arg506Gln)*, мутация протромбина – *F II (20210 G/A)*, полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу – *MTHFR (Ala222Val)* и ингибитор активатора плазминогена I типа *PAI-I (-675 5G/4G)* (тестирование проводилось лабораторией «ДНК-диагностика»).

На втором этапе все значимые факторы были включены в множественный логистический регрессионный анализ. Всего проанализировано более 100 потенциальных предикторов. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов Statistica 6.0 и SPSS-20. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством качественных признаков использовался множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом включения предикторов [12].

Результаты и обсуждение

Анализ соматического статуса беременных женщин показал, что риск ПРПО увеличивается у пациен-

ток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) и лиц с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) по гипотоническому типу, все анализируемые показатели имели статистическую достоверность. Не выявлено статистически значимой связи между ПРПО с ожирением, сахарным диабетом 1-го или 2-го типа, заболеваниями почек, хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки и верхних дыхательных путей (табл. 1).

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что в группе беременных с ПРПО число пациенток, не имеющих гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь, было статистически значимо выше, чем при СРПО в настоящую беременность (11,3% из 213 против 4,4% из 504 наблюдений). Статистически значимыми предикторами ПРПО в данном блоке явились наличие аномалий развития матки (5,6% из 213 против 2,2% из 504) и факт первой настоящей беременности (48,4% из 213 против 29,0% из 504). Не определено наличие взаимосвязи между фактом ПРПО в предыдущие беременности и в настоящую (0,9% из 213 против 2,0% из 504) (табл. 2).

Наиболее значимым фактором риска ПРПО при изучении течения гестационного процесса оказалась преэклампсия средней степени тяжести, шансы излития околоплодных вод до начала родовой деятельности при данном осложнении беременности увеличиваются в 2,3 раза (14,1% из 213 против 6,8% из 504 наблюдений) (табл. 3).

Не выявлено ассоциаций между риском ПРПО и многоплодной беременностью (4,2% (9 из 213) против 3,4% (21 из 504) соответственно). Вирусносительство (цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и (или) вирус простого герпеса (ВПГ) I, II типа) и наличие бактериальной инфекции генитального тракта также не явились фактором риска дородового разрыва плодных оболочек.

Таблица 1

Соматический статус беременных женщин с ПРПО и СРПО, %					
Клинический фактор	Случай	Контроль	<i>p</i>	Некорригированное ОШ	95%-й ДИ
Ожирение I-II степени	23,0	21,5	0,22	1,3	0,9–1,9
Хронические воспалительные заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей	39,0	41,6	0,5	1,1	0,9–1,9
Сахарный диабет 1-го, 2-го типа	0,9	1,4	0,78	0,8	0,2–3,9
НДСТ	9,4	4,6	0,007	2,5	1,3–4,8
Заболевания почек	23,0	21,7	0,22	1,3	0,9–1,9
Заболевания щитовидной железы	27,2	37,1	0,22	0,8	0,6–1,1
Гипертоническая болезнь (I, II степени)	1,9	2,3	0,8	0,9	0,3–3,0
НЦД по гипертоническому типу	5,6	8,7	0,3	0,66	0,3–1,3
НЦД по кардиальному типу	23,0	25,9	0,9	1,0	0,7–1,5
НЦД по гипотоническому типу	45,5	43,3	0,045	1,4	1,01–1,9

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Таблица 2

Акушерско-гинекологический анамнез беременных женщин с ПРПО и СРПО, %					
Акушерско-гинекологический анамнез	Случай	Контроль	<i>p</i>	Некорригированное ОШ	95%-й ДИ
Первобеременные	48,4	29,0	0,000009	2,3	1,7–3,2
Повторнородящие	25,4	39,9	0,002	0,5	0,4–0,7
Первичное бесплодие	16,0	14,5	0,69	1,1	0,7–1,7
Вторичное бесплодие	9,4	21,0	0,00015	0,4	0,2–0,6
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	11,3	13,1	0,6	0,8	0,5–1,4
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	17,9	21,0	0,4	0,8	0,5–1,2
Без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (условно здоровые)	11,3	4,4	0,001	2,8	1,5–5,0
Аборты в анамнезе (повторнобеременные, первородящие)	9,4	13,7	0,14	0,65	0,4–1,1
ПРПО в анамнезе	0,9	2,0	0,5	0,5	0,1–2,6
Эндометрит в анамнезе	33,3	39,7	0,13	0,76	0,5–1,0
Лечение шейки матки (лазерокоагуляция, радиоволновой метод)	40,4	40,5	0,95	1,0	0,7–1,4
Миома матки	6,6	9,5	0,25	0,7	0,4–1,2
Аномалии развития матки	5,6	2,2	0,03	2,7	1,2–6,2

Примечание. ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек.

Таблица 3

Течение настоящего гестационного процесса у женщин с ПРПО и СРПО, %					
Течение настоящей беременности	Случай	Контроль	<i>p</i>	Некорригированное ОШ	95%-й ДИ
Плацентарная недостаточность, диагностируемая до 20 нед	6,6	5,6	0,72	1,2	0,6–2,3
Плацентарная недостаточность, диагностируемая после 20 нед	17,4	32,5	0,00004	0,44	0,3–0,7
Маловодие	2,8	7,1	0,034	0,4	0,2–0,9
Многоводие	7,5	8,5	0,76	0,9	0,5–1,6
Презклампсия средней степени	14,1	6,8	0,003	2,3	1,3–2,8
Внутриутробная задержка развития плода I, II степени	9,4	10,7	0,69	0,9	0,5–1,5
Многоплодная беременность	4,2	3,4	0,73	1,3	0,6–2,9
Респираторные вирусные заболевания	11,3	11,5	1,0	1,0	0,6–1,6
Истмико-цервикальная недостаточность, серкляж	7,5	7,9	1,0	1,0	0,5–1,7
Вирусоносительство (ЦМВИ, ВПГ I, II типа)	94,4	96,8	0,17	0,5	0,3–1,2
Бактериальная инфекция генитального тракта	24,9	24,2	0,92	1,0	0,7–1,5
Гестационный сахарный диабет	14,1	18,9	0,15	0,7	0,5–1,1
Угроза прерывания в 1-м триместре	47,9	52,4	0,3	0,8	0,6–1,1
Угроза прерывания во 2-м триместре	34,3	38,5	0,3	0,8	0,6–1,2
Угроза преждевременных родов	8,5	10,7	0,43	0,7	0,4–1,3

Примечание. ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция; ВПГ – вирус простого герпеса.

Наряду с общепринятыми факторами риска ПРПО были проанализированы результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов. Наиболее значимым из изученных тромбогенных полиморфизмов в данном блоке оказалось носительство полиморфизма *PAI-I*. Выявлена высокая степень ассоциации гетерозиготного носительства *PAI-I* (–675 5G/4G) с ПРПО при доношенной беременности (56,3% из 213 против 37,1% из 504).

Гомозиготное носительство *PAI-I* (–675 4G/4G) определено в основной группе у 23,0% (49 из 213) женщин, против 15,3% (87 из 504) в группе контроля

($p = 0,017$), увеличивая шансы дородового излития околоплодных вод в 1,6 раза (табл. 4). Не найдено ассоциаций между риском дородового разрыва плодных оболочек и носительством *FV G/A*, *F II (20210 G/A)* и *MTHFR (Ala222Val) C/T*.

Включение всех наиболее значимых из изученных факторов в регрессионную модель позволило выявить наиболее независимые и постоянные из них: это первая настоящая беременность, гетеро- и гомозиготное носительство полиморфизма *PAI-I G4/G5*, НЦД по гипотоническому типу (табл. 5). Другие же предикторы после коррекции, напротив, утратили свои позиции.

Таблица 4

Результаты тестирования беременных женщин с ПРПО и СРПО на тромбогенные полиморфизмы генов гемостаза и обмена фолатов, %					
Тромбогенный полиморфизм	Случай	Контроль	<i>p</i>	Некорригированное ОШ	95%-й ДИ
<i>PAI-I G4/G5</i>	56,4	37,1	0,000023	2,2	1,6–3,0
<i>PAI-I G4/G4</i>	23,0	15,3	0,017	1,6	1,1–2,5
<i>MTHFR (Ala222Val) C/T</i>	39,4	44,1	0,28	0,8	0,6–1,1
<i>MTHFR (Ala222Val) T/T</i>	5,6	6,4	0,86	0,9	0,4–1,7
<i>F II (20210 G/A)</i>	1,9	4,7	0,089	0,4	0,1–1,1
<i>F II (20210 A/A)</i>	0,0	0,4	1	0,5	0,02–9,8
<i>FV G/A</i>	1,9	5,2	0,063	0,4	0,1–1,0
<i>FV A/A</i>	–	–	–	–	–
Нормозигота	13,2	22,6	0,003	0,5	0,3–0,8

Таблица 5

Корригированное отношение шансов для наиболее значимых предикторов ПРПО при доношенной беременности			
Фактор	Корригированное ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>
НЦД по гипотоническому типу	0,7	1,1–5,0	0,05
Первобеременные	2,5	1,8–3,6	0,0000007
<i>PAI-I G4/G5</i>	3,6	2,4–5,4	0,00000006
<i>PAI-I G4/G4</i>	1,7	1,1–2,6	0,009

Примечание. Коррекция проводилась на все предикторы, представленные в таблице.

Проведенное исследование позволило определить, что при доношенной беременности полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена I-го типа является значимым фактором риска ПРПО: гетерозиготное носительство полиморфизма *PAI-I*, увеличивает шанс ПРПО в 3,6 раза (95%-й ДИ 2,4–5,4; $p = 6 \cdot 10^{-10}$), гомозиготное в 1,7 раза (95%-й ДИ 1,1–2,6; $p = 0,01$).

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует о том, что при доношенной беременности ПРПО – это генетически детерминированное осложнение, характерное для первобеременных женщин, в связи с чем методы его профилактики весьма затруднительны. Высокая степень ассоциации ПРПО с НЦД по гипотоническому типу и НДСТ обосновывают необходимость и актуальность исследований, направленных на дальнейший поиск генетических предикторов ПРПО, в том числе при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани, с целью прогноза возможных осложнений беременности.

Литература

1. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов:

- автореф. дис. ... д-р мед. наук. СПб., 2013. 38 с.
2. Козловская И.А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009. 28 с.
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010. 536 с.
4. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордынца. М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. 20 с.
5. Daneshmand S.S., Chmait R.H., Moore T.R., Bogie L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growthfactor and its association with histologic chorioamnionitis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Nov. 187 (5). 1131–6.
6. Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных // Фундаментальные исследования. 2011. № 11. С. 30–32.
7. Кан Н.Е., Санникова М.В., Донников А.Е., Климанцев И.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Кесова М.И., Костин П.А., Тютюник В.Л., Сухих Г.Т. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 14–28.
8. Санникова М.В. Современные представления о роли полиморфизмов генов в развитии осложнений беременности (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012. № 4. С. 14–28.
9. Тоноян Л.А. Акушерская тактика при преждевременном излитии околоплодных вод // Журн. Рос. общества акушеров-гинекологов. 2009. № 1. С. 18–22.
10. Joyce E.M., Moore J.J., Sacks M.S. Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: review and implications // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. 144 (Suppl. 1): S121–7.
11. Palei A.C., Sandrim V.C., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension // Clin. Biochem. 2008. 41 (10–11). P. 875–80.
12. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных. Барнаул, 2010. 249 с.

Поступила в редакцию 15.07.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Николаева Мария Геннадьевна (✉) – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 АГМУ (г. Барнаул).

Сердюк Галина Валентиновна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник Алтайского филиала ФГБУ ГНЦ Минздрава РФ (г. Барнаул).

Григорьева Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, гл. акушер-гинеколог БММО ГУАК по здравоохранению и фармакологической деятельности (г. Барнаул).

✉ Николаева Мария Геннадьевна, тел./факс .8 (3852) 24-67-89; 8-903-996-2900; e-mail: nikolmg@yandex.ru

ROLE OF GENE POLYMORFISM OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INGIBITOR TYPE I AS A RISK FACTOR FOR PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANE AT TERM PREGNANCY

Nikolayeva M.G., Serdyuk G.V., Grigoriyeva Ye.Ye.

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Hematological Research Center, Barnaul, Russian Federation

Health Care Service and Pharmaceutical Activity Administration, Altai Department, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

The retrospective study was designed to identify association of premature rupture of the fetal membranes (PROM) with carrying polymorphisms in genes encoding folate metabolism and hemostasis in 717 women. More than one hundred potential predictors were analyzed including carriage of thrombogenic genes polymorphisms and genes encoding folate metabolism: *FV[Arg506Gln]*, *F II [20210 G/A]*, *MTHFR [Ala222Val]*, *(PAI-I)[-675 5G/4G]*. Study revealed that plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism increases significantly the risk of premature rupture of the fetal membranes in term pregnancy (PROM): heterozygous plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism is associated with 3.6-fold (95% CI 2.4–5.4; $p < 0.001$), homozygous plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism – with 1.7-fold (95% CI 1.1–2.6; $p = 0.01$) risk rise of PROM.

KEY WORDS: premature rupture of the fetal membranes, hemostasis genes polymorphism, risk factors.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 43–47

References

1. Bolotskikh V.M. *Premature rupture of membranes at term pregnancy: forecasting, pathogenesis, the management of pregnancy and delivery*. Author. Dis. Dr. Med. Sci. St. Petersburg, 2013. 38 p. (in Russian).
2. Kozlovskaya I.A. *Clinical course features of term labor with preterm rupture of membranes*. Author. dis. cand. med. sci. dissertation. Irkutsk, 2009, 28 p. (in Russian).
3. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage: A guide for practitioners*. Moscow, Med. inform. agency Publ., 2010. 536 p. (in Russian).
4. Aleev I.A. *Premature rupture of membranes*. Information Letter. Ed. by V.E. Radzinskiy, I.M. Ordiyants. Moscow, Mediabyuro Status Praesens, 2011. 20 p. (in Russian).
5. Daneshmand S.S., Chmait R.H., Moore T.R. et al. *Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growthfactor and its association with histologic chorioamnionitis*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, Nov. 187 (5), pp. 1131–6.
6. Glukhova T.N., Salov I.A., Arzhaeva I.A. *Fundamental research*, 2011, no. 11, pp. 30–32 (in Russian).
7. Kan N.E., Sannikova M.V., Donnikov A.E., Klimantsev I.V., Amiraslanov E.Yu., Lomova N.A., Kesova M.I., Kostin P.A., Tyutyunnik V.L., Sukhikh G.T. *Obstetrics and gynecology*, 2013. no. 4, pp. 14–28 (in Russian).
8. Sannikova M.V. *Obstetrics and gynecology*, 2012. no. 4. pp. 14–28 (in Russian).
9. Tonoyan L.A. *Journal of the Russian society of obstetricians-gynecologists*, 2009. no.1. pp. 18–22 (in Russian).
10. Joyce E.M., Moore J.J., Sacks M.S. *Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: review and implications*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2009, 144 (Suppl. 1), S121–7.
11. Palei A.C., Sandrim V.C., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E. *Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension*. *Clin. Biochem.*, 2008, 41 (10–11), pp. 875–80.
12. Trukhacheva N.V., Pupyrev N.P. *A practical guide to the statistical analysis of experimental data*. Barnaul, 2010. 249 p. (in Russian).

Nikolayeva Maria G. (✉), Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Serdyuk Galina V., Hematological Research Center, Barnaul, Russian Federation.

Grigoriyeva Yelena Ye., Health Care Service and Pharmaceutical Activity Administration, Altai Department, Barnaul, Russian Federation

✉ Nikolayeva Maria G., Ph./Fax: +7 (3852) 24-67-89, +7-903-996-2900; e-mail: nikolmg@yandex.ru