
ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРОМБОГЕННЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ХОРИОНА

И.А. Мяделец, Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк

Алтайский государственный медицинский университет Росздрава
Алтайский филиал ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития России
ГОУ ВПО АГМУ Росздрава
Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО
пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия, 656000

В работе определены ассоциации наиболее часто встречающихся носительств аллельных тромбогенных мутаций и полиморфизмов у женщин с предлежанием хориона в I триместре беременности, проживающих на территории Алтайского края. Обследовано 300 женщин, которые в зависимости от предлежания хориона были разделены на три группы: основная группа – 50 пациенток с полным предлежанием хориона в I триместре беременности и отсутствием миграции во II триместре беременности, группа сравнения – 150 беременных с предлежанием хориона в I триместре с последующей ее миграцией во второй половине беременности, контрольная группа – 100 беременными с физиологической плацентацией. Встречаемость тромбогенных мутаций и полиморфизмов у женщин основной группы выявлена в 82,0%, тогда как в группе сравнения эти генетические дефекты определены в 36,8% случаев, в контрольной группе – в 3%. Межгенные ассоциации выявлены в 58% случаев, тогда как в группе сравнения – в 7,3%, а в контрольной группе эти ассоциации отсутствовали. Также оценено состояние репродуктивного и соматического здоровья женщин при предлежании хориона.

Ключевые слова: предлежание плаценты, миграция плаценты, репродуктивное здоровье, экстрагенитальные заболевания, тромбогенные генетические полиморфизмы, нарушение фолатного обмена, мутации FV Leiden (R506Q G > A), протромбина F2 (G20210 G > A), MTHFR (C677T C > T), ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-I (675 4G/4G, 4G/5G).

Предлежание плаценты является серьезным осложнением беременности, угрожающим жизни матери массивными кровопотерями, сопровождается высокой перинатальной смертностью (22,2–81,0%) и заболеваемостью [1–4]. Ультразвуковые исследования решили проблему доклинической диагностики предлежания плаценты и выявили феномен ее миграции [2–5]. Способность исходно предлежащего хориона мигрировать более чем в 80% случаев заставляет думать о наличии факторов, тормозящих или стимулирующих эту миграцию, и возможности воздействия на этот процесс.

В настоящее время установлено, что наличие мутации генов фактора V Лейден (Arg506Gln), фактора II – протромбина (20210 G/A), полиморфизм ингибитора активатора пламиногена I типа – ПАИ-1 (675 5G/4G), фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – МТГФР (Ala222Val), – ответственного за метаболизм метионина и патологическое накопление в крови гомоцистеина, повышается риск тромбозов и акушерских осложнений: привычного невынашивания, преждевременной отслойки нормально и патологически расположенной плаценты [1; 2; 5; 6].

Целью исследования было выявление факторов риска формирования предлежания хориона в I триместре беременности.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением во время беременности находились 300 женщин, которые в зависимости от предлежания хориона были разделены на три группы. Основная группа была сформирована 50 пациентками с полным предлежанием хориона в I триместре беременности и отсутствием миграции во II триместре беременности. Группа сравнения состояла из 150 беременных с предлежанием хориона в I триместре с последующей ее миграцией во второй половине беременности. Контрольная группа сформирована 100 беременными с физиологической плацентацией. Средний возраст пациенток основной группы $30,9 \pm 1,4$ лет, группы сравнения – $27,8 \pm 0,8$ лет, контрольной группы – $26,7 \pm 1,2$.

Беременные наблюдались с ранних сроков в женских консультациях и обследованы по нормативным документам МЗ РФ и Комитета по здравоохранению при администрации Алтайского края. Для оценки встречаемости носительства аллельных мутаций и полиморфизмов проведено генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2000 и Microsoft Office Statistica v. 6.1.

Результаты исследования и обсуждение. Пациентки с полным предлежанием хориона были достоверно ($p < 0,01$) старше ($30,9 \pm 1,4$), чем беременные группы сравнения ($27,8 \pm 0,8$) и контрольной группы ($26,7 \pm 1,2$). В основной группе пациентки старше 30 лет встречались в 48% случаев. Среди всех обследованных беременных большинство были служащими (46,0, 50,6 и 50,0% соответственно). Рабочие профессии преобладали у пациенток с предлежанием плаценты (24,0, 6,7 и 3,0% соответственно), а женщины контрольной группы чаще были учащимися (8,0, 12,7 и 21,0% соответственно). Семейное положение женщин в группах сравнения было идентичным, при незначительной доле незарегистрированных в браке: 8,0, 13,3 и 7,0% соответственно.

Беременные в зависимости от характера плацентации имели особенности гинекологического анамнеза. У пациенток основной группы и группы сравнения менструации начинались в 14 и более лет достоверно чаще, чем у

женщин контрольной группы (34,0, 37,3 и 8,0% соответственно). Средний возраст начала половой жизни достоверно не различался, но пациентки основной группы достоверно чаще, по сравнению с прочими, имели сексуальный дебют до 18 лет (68,0, 35,3 и 56,0%). Пациентки основной группы пользовались контрацепцией только в 20% случаев и предпочитали ВМС, тогда как женщины группы сравнения и контрольной группы применяли контрацепцию достоверно ($p < 0,01$) чаще (58,0 и 80,0% соответственно) и предпочитали барьерные методы. Отягощенный гинекологический анамнез, преимущественно хроническими воспалительными заболеваниями, достоверно чаще ($p < 0,01$) имели пациентки основной группы и группы сравнения (90,0, 74,7 и 20,0% соответственно). Более четверти пациенток основной группы имели в анамнезе бесплодие, тогда как у женщин прочих групп нарушения репродуктивной функции наблюдались значительно реже (26,0, 6,7 и 4,0% соответственно).

Акушерский анамнез пациенток в группах сравнения представлен в табл. 1. Среди пациенток основной группы достоверно преобладали повторнородящие, повторнородящие, имевшие рубцы на матке, а также искусственные и самопроизвольные аборт в анамнезе. В группе сравнения достоверно больше, чем в группе контроля, было повторнородящих, повторнородящих, имевших искусственные аборты в анамнезе.

Таблица 1

Особенности акушерского анамнеза пациенток с предлежанием хориона

Характеристики	Основная группа n = 50		Группа сравнения n = 150		Группа контроля n = 100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повторнородящие	40	80,0%	72	52,0% P1***	14	14,0% P2***
Повторнородящие	30	60,0%	37	24,7% P1***	11	11,0% P***
Искусственные аборты	26	52,0%	57	38,0%	13	13,0% P2***
Самопроизвольные аборты	11	22,0%	14	9,3% P1*	0	0,0%
Привычное невынашивание	7	14,0%	9	6,0%	1	1,0% P2***
Эктопические беременности	2	4,0%	4	2,7%	1	1,0%
Перинатальные потери	3	6,0%	2	1,3%	0	0,0%
Рубец на матке	20	40,0%	20	13,3% P1***	2	2,0%

Обозначения: P1 – достоверность различий основной группы по сравнению с группой сравнения; P2 – достоверность различий основной группы по сравнению с группой контроля; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Оценка особенностей соматического здоровья женщин показала, что у беременных с предлежанием хориона преобладали сосудистые и эндокринные заболевания, а также носительство вирусных гепатитов В и С по сравнению с другими группами. У пациенток с полным предлежанием хориона сосудистые нарушения были представлены, преимущественно, нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу, эндокринными заболеваниями – аутоиммунным тиреоидитом с кисто- и узлообразованием, а также гестационным сахарным диабетом.

Особенности течения беременности в первом триместре у пациенток с предлежанием хориона представлены в табл. 2, из которой следует, что у беременных основной группы достоверно преобладала угроза прерывания беременности на фоне кровомазания, кистозного желтого тела, ретрохориальной гематомы.

Таблица 2

Особенности течения беременности в I триместре у пациенток с предлежанием хориона

Течение беременности	Основная группа n = 50		Группа сравнения n = 150		Группа контроля n = 100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранний токсикоз	17	34,0%	45	30,0%	30	30,0%
Угроза прерывания	42	84,0%	89	59,3% P1**	15	15,0% P2***
Кровомазание в I триместре	21	42,0%	45	30,0%	4	4,0% P2***
ОРВИ с температурой	4	8,0%	9	6,0%	2	2,0% P2*
Кистозное желтое тело	28	56,0%	43	28,7% P1***	15	15,0% P2***
Ретрохориальная гематома	34	68,0%	28	18,6% P1***	6	6,0% P2***

Обозначения: P1 – достоверность различий основной группы по сравнению с группой сравнения; P2 – достоверность различий основной группы по сравнению с группой контроля; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Средние доплерометрические показатели кровотока в желтом теле и в маточных артериях у пациенток в исследуемых группах достоверно не отличались.

При выявлении сохранения предлежащего хориона при первом эхоскопическом скрининге в 12–14 нед. беременности у пациенток как угрожаемых по акушерским осложнениям проводилось определение аллельных ДНК-полиморфизмов в генах гемостаза и обмена фолатов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): FV Leiden (R506Q G > A), протромбина F2 (G20210 G > A), MTHFR (C677T C > T), ингибитор активатора плазминогена

Итипа PAI-I (675 4G/4G, 4G/5G). При молекулярно-генетическом тестировании у пациенток основной группы выявлена высокая встречаемость генетических аномалий – в 82,0%, тогда как в группе сравнения эти генетические дефекты определены в 36,8% случаев. Достоверно преобладающими ($p < 0,001$) в основной группе были генетические дефекты: фактора V Лейден (36,0 и 7,3%), полиморфизма гена MTHFR (30,0 и 14,0%), полиморфизма PAI-1 (82,0 и 11,3%). Выявляемость мутации в гене протромбина была невелика и составила 8,0%. Наиболее важным критерием разницы основной группы и группы сравнения явилось достоверное различие частоты межгенных аллельных комбинаций: в основной группе они встречались в 58,0%, тогда как в группе сравнения – в 7,3% случаев ($p < 0,001$). Так, сочетание FV Leiden и PAI-I наблюдалось в 26,0% случаев в основной группе и 5,3% в группе сравнения ($p < 0,001$), полиморфизм PAI-I в сочетании с MTHFR – в 32,0%, в группе сравнения – в 2,5% случаев ($p < 0,001$).

Таким образом, по результатам проведенных нами исследований, можно сделать следующие **выводы**:

1. Факторами акушерского риска предлежания хориона в первом триместре являются позднее менархе, отягощенный гинекологический и акушерский анамнезы.

2. Факторами, ассоциированными с блокадой миграции предлежащего хориона, являются гипертензионный синдром, аутоиммунные эндокринные заболевания, носительство вирусов гепатита В и С.

3. У пациенток с предлежанием хориона отмечена высокая частота встречаемости генетических тромботических дефектов и их ассоциаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007. (Сер. «Национальные руководства».)
2. Медяникова И.В. Особенности течения беременности и родов при аномалиях плацентации // Вестник Кузбасского научного центра: Мат-лы 11-й Научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Кемерово, 2007. – № 4. – С. 86–87.
3. Зайнулина М.С. и др. Тромбофилии в акушерской практике / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб, 2005.
4. Никитина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры невынашивания беременности и плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2007.
5. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. – М., 2009.
6. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М., 2004.

**THE INFLUENCE OF GENETIC THROMBOGENIC
ALLELIC POLYMORPHISMS TO THE FIRST TRIMESTER
OF PREGNANCY COURSE IN PREGNANT WOMEN
WITH CHORION PRESENTATION**

I.A. Myadelets, N.I. Fadeeva, G.V. Serduk

The department of obstetrics and gynecology № 1
Altai State Medical University
Lenin Str., 40, Barnaul, Russia, 656000

The associations of the most frequent carriage of allelic thrombogenic mutations and polymorphisms in women with chorion presentation in the first trimester of pregnancy living in the Altai region were determined in this research. 300 women were investigated and divided into three groups. It depends on the chorion presentation: the main group consisted of 50 patients with complete chorion presentation in the first trimester of pregnancy and the lack of migration in the second trimester; the comparison group included 150 pregnant women with chorion presentation in the first trimester and further migration in the second half of pregnancy; control group had 100 pregnant women with physiological placentation.

The frequency of thrombogenic mutations and polymorphisms in women from the main group was in 82,0% of cases, whereas in the comparison group these genetic defects were revealed in 36,8% of cases and there were 3% in the control group. Intergenic associations were detected in 58% of cases, whereas in the comparison group in 7,3% of cases and they were absent in the control group. The condition of reproductive and somatic health of women with chorion presentation was also evaluated.

Keywords: placenta presentation, placenta migration, reproductive health, extragenital diseases, thrombogenic genetic polymorphisms, folat metabolism, FV Leiden (R506Q G > A) mutation, prothrombin F2 (G20210 G > A), MTHFR (C677T C > T), the inhibitor of plasminogen of the first type activator PAI-I (675 4G/4G, 4G/5G).