

Полиморфизмы генов системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности

Ю.П. Вдовиченко¹, Н.А. Фирсова², К.Г. Хажиленко²

¹Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Медицинский центр «Исида-IVF», г. Киев

Цель исследования: оценка распространенности полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено обследование 125 женщин с привычным невынашиванием беременности, которые вошли в I, основную, группу. Критериями включения пациенток в исследование были наличие двух и более потерь беременности в анамнезе в сроке до 22 нед. Критериями исключения явились анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, социальные причины невынашивания беременности, а также наличие доброкачественных опухолей матки и антифосфолипидного синдрома. Во II группу (контрольную) вошли 40 соматически здоровых женщин, без репродуктивных потерь и имеющих в анамнезе хотя бы одну физиологическую беременность.

Всем женщинам было проведено молекулярно-генетическое исследование 8 генов системы гемостаза и 4 генов фолатного цикла методом мультиплексной аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. В результате проведенного анализа у женщин с привычным невынашиванием беременности статистически значимо чаще выявляли: гомозиготный полиморфизм для гена FGB 455G>A, ITGA2 (α_2 -интегрин) C807T, как гомо-, так и гетерозиготная формы, гомозиготный полиморфизм ITGB3, PAI-1 675 5G>4G – гомо- и гетерозиготная формы, а также полиморфизмы генов MTHFR 677C>T и MTHFR 1298A>C.

Была подтверждена статистически значимая связь полиморфизмов ITGA2 807C>T и PAI-1 675 5G>4G с более чем в шесть и семь раз повышенными шансами развития привычного невынашивания беременности ($p=0,0002$ и $0,0001$ соответственно). Носительство мутантной аллели гена FGB 455G>A было ассоциировано с повышением шансов репродуктивных потерь в 3,6 раза. Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 109 (87,2%) женщин основной группы, что в 3,5 раза превышало соответствующие показатели в контрольной группе – 10 (25,0%); $p<0,05$.

Заключение. Для предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, при исключении иных причин, необходимо проводить обследование на наличие полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла. Выявление носительства мутантных аллелей у пациенток с невынашиванием беременности поможет правильно провести исследование активности определенных звеньев системы гемостаза, адекватно подобрать терапию и реализовать репродуктивную функцию женщины.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, полиморфизм генов системы гемостаза, фолатного цикла.

Polymorphisms of hemostasis system genes in women with habitual miscarriage

Yu.P. Vdovychenko, N.O. Firsova, K.H. Khazhylenko

The objective: to evaluate the prevalence of hemostasis and folate cycle gene polymorphisms in patients with a history of miscarriage.

Materials and methods. A survey was conducted of 125 women with habitual miscarriage who were in the first, main, group. The criteria for inclusion of patients in the study were the presence of two or more pregnancy losses in the anamnesis up to 22 weeks. The exclusion criteria were anatomical, endocrine, infectious, immunological, social causes of miscarriage, and the presence of benign uterine tumors and antiphospholipid syndrome. Group II (control) included 40 somatically healthy women, without reproductive losses, with a history of at least one physiological pregnancy.

All women underwent a molecular genetic study of 8 hemostatic system genes and 4 folate cycle genes by a multiplex allele-specific polymerase chain reaction in real time.

Results. As a result of the analysis in women with habitual miscarriage, statistically significantly more often revealed: homozygous polymorphism for the gene FGB 455G> A, ITGA2 (α_2 -integrin) C807T, both homo- and heterozygous forms, homozygous polymorphism 5GG75GG7575G > 4G – homo- and heterozygous forms, as well as polymorphism of MTHFR 677C> T and MTHFR 1298A> C genes.

A statistically significant association of ITGA2 807C> T and PAI-1 675 5G> 4G polymorphisms was confirmed with more than six and sevenfold increased odds of habitual miscarriage ($p=0.0002$ and 0.0001 , respectively). Carrying the mutant allele of the FGB 455G> A gene was associated with a 3.6-fold increase in the chances of reproductive loss. Multigenic forms of thrombophilia were detected in 109 (87.2%) women of the main group, which was 3.5 times higher than the corresponding indicators in the control group – 10 (25.0%); $p<0.05$.

Conclusion. In order to prevent recurrent reproductive losses in patients with a history of pregnancy miscarriage, with the exception of other causes, it is necessary to carry out an examination for the presence of clotting and folate cycle polymorphisms. Detection of the carrier of mutant alleles in patients with pregnancy miscarriage will help to properly study the activity of certain parts of the hemostasis system, to adequately select therapy and to realize the reproductive function of a woman.

Key words: habitual miscarriage, pregnancy polymorphism of hemostasis genes, folate cycle.

Поліморфізми генів системи гемостазу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності

Ю.П. Вдовиченко, Н.О. Фірсова, К.Г. Хажиленко

Мета дослідження: оцінювання поширеності поліморфізмів генів системи гемостазу і фолатного циклу у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 125 жінок зі звичним невиношуванням вагітності, які увійшли у I, основну, групу. Критеріями включення пацієнток у дослідження були наявність двох і більше втрат вагітності в анамнезі у терміні до 22 тиж. Критеріями виключення були анатомічні, ендокринні, інфекційні, імунологічні, соціальні причини невиношування вагітності, а також наявність доброякісних пухлин матки і антифосфолипідного синдрому. У II групу (контрольну) увійшли 40 соматично здорових жінок, без репродуктивних втрат, які мали в анамнезі хоча б одну фізіологічну вагітність.

Усім жінкам було проведено молекулярно-генетичне дослідження 8 генів системи гемостазу і 4 генів фолатного циклу методом мультиплексної алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу.

Результати. У результаті проведеного аналізу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності статистично значущо частіше виявлялися: гомозиготний поліморфізм для гена FGB 455G>A, ITGA2 (α_2 -інтегрин) C807T, як гомо-, так і гетерозиготна форми, гомозиготний поліморфізм ITGB3, PAI-1 675 5G>4G – гомо- і гетерозиготна форми, а також поліморфізм генів MTHFR 677C>T і MTHFR 1298A>C. Був підтверджений статистично значущий зв'язок поліморфізмів ITGA2 807C>T і PAI-1 675 5G>4G з більш ніж у шість і сім разів підвищеними шансами розвитку звичного невиношування вагітності ($p=0,0002$ і $0,0001$ відповідно). Носійство мутантного алеля гена FGB 455G>A було асоційоване з підвищенням шансів репродуктивних втрат у 3,6 разу. Мультигенні форми тромбофілії були виявлені у 109 (87,2%) жінок основної групи, що у 3,5 разу перевищувало відповідні показники в контрольній групі – 10 (25,0%); $p<0,05$.

Заключення. Для запобігання повторних репродуктивних втрат у пацієнок з невиношуванням вагітності в анамнезі, при виключенні інших причин, необхідно проводити обстеження на наявність поліморфізмів генів згортання і фолатного циклу. Виявлення носійства мутантних алелів у пацієнок з невиношуванням вагітності допоможе правильно провести дослідження активності певних ланок системи гемостазу, адекватно підібрати терапію і реалізувати репродуктивну функцію жінки.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, поліморфізм генів системи гемостазу, фолатного циклу.

Проблема нарушения репродуктивной функции человека остается крайне актуальной, несмотря на значительные достижения широкомасштабных исследований и наличие современных методов, восстанавливающих фертильность [1, 2, 4].

Согласно общепринятой терминологии, невынашивание беременности – это самопроизвольное прерывание беременности от момента ее возникновения до 37 нед гестации. Частота невынашивания беременности в Украине составляет 15–23% всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению [1]. Доля привычного выкидыша в структуре невынашивания беременности составляет от 5 до 20% [1]. Известно, что риск потери беременности возрастает с каждым последующим эпизодом самопроизвольного выкидыша: после первого составляет 13–17%, после двух самопроизвольных выкидышей увеличивается более чем вдвое, достигая 36–38%, а для женщин, страдающих привычным невынашиванием, находится на уровне 40–45% после третьего самопроизвольного прерывания [1, 2, 6, 5, 8].

Причины самопроизвольного прерывания беременности настолько разнообразны, что до сих пор существуют затруднения с созданием единой классификации [3, 4, 8, 10]. В структуре привычных потерь беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и тромбофилические факторы [10, 11].

В последние годы внимание исследователей обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущей к невынашиванию беременности [2, 3, 5, 7, 9, 1, 16]. Сегодня нет единого взгляда на место генетически детерминированной тромбофилии в развитии акушерских осложнений [9, 12, 15, 16]. Результаты исследований роли наследственной тромбофилии в проблеме привычного невынашивания беременности (ПНБ) крайне противоречивы. Эти противоречия могут являться следствием популяционной специфичности или некорректного выбора обследуемых, малым объемом исследований, отсутствием учета так называемых ген-генных взаимодействий – неблагоприятных сочетаний аллельных вариантов разных генов [10, 12, 14]. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что носительство полиморфных вариантов разных генов вносит неодинаковый вклад в формирование осложнений беременности, отличающийся как по направленности действия (протективное или негативное), так и по его выраженности. Соответственно при оценке риска развития осложнений беременности необходимо включать в анализ гены, имеющие разнонаправленный эффект (как промоторный, так и протективный) и учитывать функциональную значимость (направление действия, степень его проявления) каждой из аллелей исследуемых генов [5, 7, 8].

Большинство видов тромбофилий, в том числе и наследственных, характеризуются повышением свертываемости крови, то есть гиперкоагуляционным состоянием. Формирование плодно-плацентарного комплекса, во многом за-

висимое от состояния микрокровотока в сосудах эндо- и миометрия, может нарушаться в случаях его хронической недостаточности, то есть образования микротромбов за счет дисфункции эндотелия, усиления коагуляционных и снижения антикоагулянтных свойств крови («сосудистое отторжение эмбриона») [1, 5, 9, 10, 13]. Очевиден возможный вклад в этот процесс различных полиморфизмов генов, кодирующих факторы свертывающей системы крови. Поэтому в данном исследовании осуществлена попытка оценить роль генетических причин активации системы гемостазу в возникновении привычного невынашивания беременности.

Цель исследования: оценка распространенности полиморфизмов генов системы гемостазу и фолатного цикла у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 125 женщин с привычным невынашиванием беременности, которые находились на учете в центре лечения невынашивания беременности МЦ «Исида-IVF» и вошли в I, основную, группу. Критериями включения пациенток в исследование были наличие двух и более потерь беременности в анамнезе в сроке до 22 нед. Все пациентки обследованы согласно Приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. и у них были исключены анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, социальные причины невынашивания беременности. Наличие доброкачественных опухолей матки и антифосфолипидного синдрома также явилось критерием исключения.

Во II группу (контрольную) вошли 40 соматически здоровых женщин, без репродуктивных потерь и имеющих в анамнезе хотя бы одну физиологическую беременность, завершившуюся рождением здорового доношенного ребенка.

Все женщины, включенные в исследование, прошли анкетирование по разработанному нами алгоритму, что позволило провести учет клинико-анамнестических данных и отягощенного личного и/или семейного тромботического анамнеза.

С целью выявления генетических маркеров проведено генотипирование восьми полиморфизмов генов системы гемостазу: F2 20210G>A (протромбин), F5 1691G>A (мутация Лейдена), F7 10976G>A (проакцелерин), F13 G>T (фибриназа), FGB 455G>A (β -цепь фибриногена), ITGA2 (α_2 -интегрин) 807C>T, ITGB3 (гликопротеин III A) 1565T>C, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) – 675 5G>4G. А также четырех полиморфизмов генов фолатного цикла: MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) 677C>T, MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) 1298A>C, MTR (витамин B₁₂-зависимая метионинсинтаза) 2756A>G, MTRR (метионинсинтаза-редуктаза) 66A>G.

Для проведения молекулярно-генетического исследования были использованы образцы периферической крови пациенток. Исследование проводили с использованием микро-

Структура полиморфизмов генов системы гемостаза, n (%)

Генетические полиморфизмы	Аллель	I группа, n=125	II группа, n=40	p
F2 20210G>A	AA	0	0	-
	GA	4 (3,2)	0	0,2521
F5 1691G>A (мутация Лейдена)	AA	0	0	-
	GA	8 (6,4)	1 (2,5)	0,3116
F7 10976G>A	AA	3 (2,4)	1 (2,5)	0,6745
	GA	28 (22,4)	6 (15,0)	0,1324
F13 G>T	TT	10 (8,0)	2 (5,0)	0,4078
	GT	46 (36,8)	10 (25,0)	0,1640
FGB 455G>A	AA	30 (24,0)	2 (5,0)	0,0045
	GA	42 (33,6)	6 (15,0)	0,1193
ITGA2 (α_2 -интегрин) 807C>T	TT	39 (31,2)	1 (2,5)	0,0004
	CT	52 (41,6)	7 (17,5)	0,0214
ITGB3 (гликопротеин А) 1565T>C	CC	21 (16,8)	1 (2,5)	0,0128
	TC	29 (23,2)	8 (20,0)	0,4665
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) – 675 5G>4G	4G4G	28 (22,4)	1 (2,5)	0,0017
	5G4G	44 (35,2)	5 (12,5)	0,0043

Примечание. Анализ таблиц сопряжения, точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона.

ципов и мультиплексной аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных, математический анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере Pentium IV с использованием пакета прикладных программ (ППП) STATISTICA 6.2 фирмы StatSoft Inc. (США).

Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25%; 75%), стандартного отклонения (SD).

Сравнение качественных переменных осуществляли путем анализа таблиц сопряжения с использованием точного критерия Фишера и, где было уместно, критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса (2×2 Tables Xi / Vi / Phi, Fisher exact).

Сравнение количественных переменных в двух независимых подгруппах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в основной группе составил 27,9 (23,4–36,9) года (от 20 до 40 лет). В контрольной группе возраст обследуемых составил от 22 до 42 лет, в среднем – 28,3 (24,8–38,3) года.

Всего у 125 пациенток с ПНБ было выявлено 340 разных вариантов и сочетаний полиморфизмов в генах, кодирующих факторы системы гемостаза. Из них 253 (74,4%) гетерозиготных формы и 87 (25,6%) гомозигот. У 40 женщин контрольной группы был выявлен 51 полиморфизм, из них 8 (15,6%) гомозиготных форм и 43 (84,4%) гетерозиготных.

Распространенность различных форм полиморфизмов генов у пациенток обследуемых групп представлена в табл. 1.

В результате проведенного анализа было получено статистически значимую разницу в выявлении гомозиготного полиморфизма для гена FGB 455G>A (β -цепь фибриногена):

в группе пациенток с ПНБ частота его выявления составила 24,0%, в контрольной группе данные показатели составили 5,5% ($p < 0,05$). При повреждении кровеносных сосудов фибриноген переходит в фибрин – основной компонент кровяных сгустков (тромбов). Мутация FGB 455G>A сопровождается увеличенной производительностью (экспрессией) гена, что приводит к повышению уровня фибриногена в крови и вероятности образования тромбов [10, 12, 13].

Статистически значимая разница в частоте выявления полиморфизмов гена обнаружена и для ITGA2 (α_2 -интегрин) C807T, как гомо-, так и гетерозиготной формы. В I группе частота выявления гомозиготной мутации составила 31,2%, гетерозиготной – 41,6%, во II группе данные показатели составили 7,5 и 22,5% соответственно ($p < 0,05$).

Широко известна мутация коллагенового рецептора тромбоцитов – интегрин- α_2 (ITGA2). Он представляет собой гетеродимер, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц (α_2 и β_1). В случае замены цитозина на тимин в положении 807 экзона гена, кодирующего α_2 -субъединицу, увеличивается плотность коллагеновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, что усиливает их адгезию. При этом структура рецептора не меняется [1, 7, 16]. У носителей полиморфизма TT экспрессия коллагеновых рецепторов увеличена в 10 раз по сравнению с носителями физиологической гомозиготы [15, 16].

Также при проведении статистического анализа было выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости гомозиготного полиморфизма ITGB3 (гликопротеин А) 1565T>C у пациенток с ПНБ: 16,8% против 2,5% у женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Различия в гетерозиготном носительстве данного полиморфизма были статистически незначимы.

Мутации генов, кодирующих α - и β -цепи фибриногенового рецептора тромбоцитов, могут приводить к повышению чувствительности последнего к специфическим лигандам, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов и, следовательно, увеличением риска тромбообразования [15]. Наиболее изучена мутация гена, кодирующего β_3 -субъединицу рецептора

Структура полиморфизмов генов фолатного цикла, n (%)

Генетические полиморфизмы	Аллель	I группа, n=125	II группа, n=40	p
MTHFR 677C>T	TT	33 (26,4)	3 (7,5)	0,0073
	CT	36 (28,8)	9 (22,5)	0,2867
MTHFR 1298A>C	CC	41 (32,8)	2 (5,0)	0,0002
	AC	24 (19,2)	10 (25,0)	0,2811
MTR 2756A>G	GG	19 (15,2)	3 (7,5)	0,1639
	AG	26 (20,8)	11 (27,5)	0,2490
MTRR 66A>G	GG	12 (9,6)	2 (5,0)	0,2924
	AG	31 (24,8)	8 (20,0)	0,3480

Примечание. Анализ таблиц сопряжения, точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона.

Различия групп по наличию мутантной аллели

Генетические полиморфизмы	Мутантная аллель	I группа, n=125	II группа, n=40	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал (CI)	p
FGB 455G>A	A	72	11	3,58	(1,61–7,49)	0,0113
ITGA2 807C>T	T	91	12	6,25	(2,79–13,08)	0,0002
ITGB3 1565T>C	C	50	14	1,24	(0,59–2,54)	0,0657
PAI-1 675 5G>4G	4G	72	6	7,7	(2,89–17,59)	0,0001
MTHFR 677C>T	T	69	12	2,88	(1,32–5,95)	0,0045
MTHFR 1298A>C	C	65	12	2,53	(1,16–5,23)	0,0117

Примечание. Анализ таблиц сопряжения, точный критерий Фишера.

фибриногенового рецептора (интегрин- β_3 , или ITGB3). Мутация описана P.J. Newman и соавторами в 1989 г. [14]. В позиции 1565 экзона 2 данного гена происходит замена тимина на цитозин, что, в свою очередь, приводит к замене лейцина на пролин в 33-м участке аминокислотной последовательности. Как результат, мутация ITGB3 вызывает повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* [8, 10].

О влиянии мутаций тромбоцитарных рецепторов на течение беременности известно немного. Так, например, мутация гена ITGB3 часто встречается у пациенток с потерей плода на ранних сроках беременности. Однако это утверждение основано на немногочисленных исследованиях [7, 11, 14, 15].

Полиморфизм гена PAI-1 675 5G>4G (ингибитор активатора плазминогена-1) заключается в выпадении пятого нуклеотида гуанина из промоторной части гена (аллель 4G), кодирующего PAI-1. Это увеличивает синтез данного белка у гомозиготных носителей (4G/4G) на 30 % по сравнению с нормой (5G/5G) [9, 12, 13]. Исходя из этого, при наличии и без того слабой фибринолитической активности во время беременности носительство мутантного гена PAI-1 значительно увеличивает шансы возникновения тромбозов. Также в условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocystой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. В связи с этим происходит нарушение имплантации, первой, а затем и второй волн инвазии трофобласта, что может способствовать прерыванию беременности в различные сроки [9, 13, 16].

В данном исследовании при анализе частоты встречаемости полиморфизма гена ингибитора активатора плазминоге-

на (PAI-1) была отмечена высокая частота у женщин основной группы: 28,0% – гомозиготная форма и 44,0% – гетерозиготная форма против 2,5% и 12,5% соответственно ($p<0,05$).

Мета-анализ 40 исследований по изучению мутаций генов тромбофилии рассматривает мутацию гена PAI-1, а именно – полиморфизмы 4G/4G и 4G/5G как один из факторов риска привычного невынашивания [7, 9, 11]. При полиморфизме генов PAI-1 привычное прерывание беременности часто происходит на ранних сроках гестации и нередко сопровождается образованием ретрохориальной гематомы [9, 11].

При сравнении частоты встречаемости полиморфизмов генов фолатного цикла была отмечена достоверно более частая выявляемость гомозиготных мутаций метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в группе женщин с ПНБ (табл. 2).

Так, полиморфизм TT гена MTHFR 677C>T в I группе фиксировали в 26,4% случаев, а во II группе – в 7,5% ($p<0,05$). Гомозиготный полиморфизм гена MTHFR 1298A>C был выявлен у 32,8% женщин основной группы и у 5,0% – контрольной ($p<0,05$).

Генетическая форма гипергомоцистеинемии (полиморфизм MTHFR в различных вариантах) занимает ведущее место в структуре тромбофилии у пациенток с ранними и поздними выкидышами [3, 4, 5]. В литературе имеются данные о взаимодействии гетерозиготной мутации MTHFR и синдрома потери плода, при которой риск развития последнего возрастает в 2 раза. Аналогичные механизмы могут являться причиной тяжелых форм гестоза, так как известно, что изменения в стенке сосудов при гестозе весьма схожи с таковыми при тромбозе [1, 3, 2, 4].

Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 109 (87,2%) женщин основной группы, что в 3,5 раза превышало соответствующие показатели в контрольной

группе – 10 (25,0%); $p < 0,05$. Комбинация двух генных дефектов выявлена у 35,1% обследованных пациенток с ПНБ (преимущественно ITGB3 + PAI-1 или MTHFR + PAI-1), трех вариантов – у 10,8% женщин, причем в комбинации полиморфизма генов PAI-1, MTHFR и фактор V Лейден или PAI-1, FGB и ITGA2. Остальные 13,3% женщин I группы имели три и более полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Согласно данным анализа анкет пациенток I группы, отягощенный семейный тромботический анамнез (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромбозы периферических сосудов, ТЭЛА) был выявлен в 14,7% случаев при наличии одного полиморфизма, в 22,9% – при наличии двух и в 9,2% – при сочетании трех и более генетических дефектов.

В связи с полученными данными, на наш взгляд, было интересным провести анализ отличий в выявлении мутантной аллели в исследуемых генах между пациентками с ПНБ в анамнезе и женщинами без репродуктивных потерь. Полученные результаты позволили дополнительно выявить статистически значимые различия в исследуемых генах (табл. 3).

Была подтверждена статистически значимая связь полиморфизмов ITGA2 807C>T и PAI-1 675 5G>4G с более чем в шесть и семь раз повышенными шансами развития ПНБ ($p=0,0002$ и $0,0001$ соответственно). Приблизительно с равной значимостью ($p=0,04$) была выявлена связь наличия мутантной аллели генов MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C и FGB 455G>A с повышенной частотой ПНБ. При этом носительство мутантной аллели гена FGB 455G>A было ассоциировано с повышением шансов репродуктивных потерь в 3,6 раза, тогда как для генов MTHFR 677C>T и MTHFR 1298A>C – только в 2,9 и 2,5 раза соответственно.

Таким образом, выявление полиморфизмов генов MTHFR C677T, MTRR A66G, FGB G455A и ITGB3 T1565C наблюдалось достоверно чаще в группе пациенток с ПНБ по сравнению с контрольной группой.

ВЫВОДЫ

1. Анализ носительства наиболее распространенных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла выявил высокую значимость для привычного невынашивания беременности (ПНБ) следующих полиморфизмов:

– FGB 455G>A, обуславливающего повышение уровня фибриногена в крови;

– генов ITGA2 807C>T и ITGB3 1565T>C, приводящих к повышенной агрегации тромбоцитов;

– гена PAI-1 675 5G>4G, приводящего к снижению фибринолитической активности системы гемостаза;

– генов MTHFR 677C>T и MTHFR 1298A>C, ответственных за метаболизм фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемии и увеличение риска возникновения тромбоза.

2. Для предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, при исключении иных причин, необходимо проводить обследование на наличие полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла. Выявление носительства мутантных аллелей у пациенток с невынашиванием беременности поможет правильно провести исследование активности определенных звеньев системы гемостаза, адекватно подобрать терапию и реализовать репродуктивную функцию женщины.

3. Необходимы дальнейшие исследования параметров всех звеньев гемостаза у женщин с ПНБ и их взаимосвязи с полиморфизмами генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

Фирсова Наталия Александровна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (050) 623-19-24. Email: lady.natali102@ukr.net

Хажиленко Ксения Георгиевна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (067) 246-81-29. Email: K_KHazylenko@isida.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины. – 2011. – № 9/10 (50). – С. 30–34.
- Буштырева И.О. Распространенность тромбофилических полиморфизмов женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, А.В. Ковалева с соавт. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9 (2). – С. 13–18.
- Callejón G., Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss / G. Callejón, A. Mayor-Olea, A.J. Jiménez et al. // Hum. Reprod. – 2007. – 22 (12). – P. 3249–3254.
- Cao Y. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / Y. Cao, J. Xu, Z. Zhang et al. // Gene 2013. – 514 (2). – P. 105–111.
- Chen H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis / H. Chen, X. Yang, M. Lu // Arch Gynecol. Obstet. – 2016. – 293 (2). – P. 283–290.
- Davenport W.B. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations / W.B. Davenport, W.H. Kutteh // Obstet Gynecol. Clin North Am. – 2014. – 41 (1). – P. 133–144.
- Diejomaoh M.F. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire / M.F. Diejomaoh // Med. Princ. Pract. – 2015. – 24 (Suppl. 1). – P. 38–55.
- Hyde K.J. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss / K.J. Hyde, D.J. Schust // Cold Spring Harb. Perspect Med. – 2015. – 5 (3). – P. 23–39.
- Jeon Y.J. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women / Y.J. Jeon, Y.R. Kim, B.E. Lee et al. // Thromb. Haemost. – 2013. – 110 (4). – P. 742–750.
- Kaur R. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: an overview / R. Kaur, K. Gupta // Int. J. Appl. Basic Med. Res. – 2016. – 6 (2). – P. 79–83.
- Liu RX, Wang Y, Wen LH. Relationship between cytokine gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. Int J Clin Exp Med 2015; 8 (6): 9786–9792.
- Mitraoui N, Borgi L, Hizem S et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 119 (2): 164–170.
- Parand A, Zolghadri J, Nezam M, Afrasiabi A, Haghpanah S, Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss. Iran Red Crescent Med J 2013; 15 (12): e13708.
- Shahine L. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment / L. Shahine, R. Lathi // Obstet. Gynecol. Clin North Am. – 2015. – 42 (1). – P. 117–134.
- Sugiura-Ogasawara M. Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Nakano, Y. Ozaki, T.A. Furukawa // J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – 33 (2). – P. 171–174.
- Wu X. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / X. Wu, L. Zhao, H. Zhu et al. // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2012. – 16 (7). – P. 806–811.

Статья поступила в редакцию 02.10.2019