

## РОЛЬ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОВ МАТЕРИНСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ В ГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДИСКОРДАНТНОГО РОСТА ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Дука Ю.М., Хало М.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
Днепропетровск, Украина

В статье приведен ретроспективный анализ 40 случаев дихориальных диамниотических двоен с дискордантным ростом плодов, которые в процессе беременности велись по расширенному протоколу. Наследственная тромбофилия высокого риска не была выявлена ни в одном случае. В общей структуре генетических форм преобладали полиморфизмы в гене PAI-1 675 5G→4G и в гене FGB-фибриногена 455 G→A. Выявлена прямая корреляционная зависимость в парах: полиморфизм в гене PAI-1 (675 5G→4G) и высоко резистентный кровоток в маточных артериях ( $r=0,296$ ,  $p=0,010$ ); полиморфизм в гене FGB-фибриногена (455 G→A) и дискордантный рост плодов ( $r=0,178$ ,  $p=0,023$ ). Была доказана значимость прегравидарного обследования на материнскую тромбофилию и раннее проведение доплерометрического исследования, как фактора риска возникновения дискордантного роста плодов при многоплодной беременности. Это даст возможность индивидуализировать терапию, снизить риски гестационных осложнений и перинатальных потерь.

Репродукция – сложный биологический феномен. Природа использует правило "генетической рулетки", чтобы реализовать программу сохранения вида и продолжения рода. К началу нынешнего века репродуктивная медицина вобрала в себя достижения многих наук: гинекологии и андрологии, биологии и генетики, цитологии и криобиологии. Сегодня вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и, прежде всего, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), продолжают относиться к высокотехнологичной медицинской помощи. Увеличение числа циклов и накопление врачебного опыта привело к лавинообразному нарастанию информации о проблемах ВРТ, с которыми по-прежнему не всегда удается справиться. Упускается из виду возможность возникновения преэмбриональных и ранних эмбриональных потерь в программах ЭКО; внутриутробной гибели одного из плодов в различные сроки, а также формирования дискордантного роста плодов при многоплодной беременности.

Целью исследования было определение значимости прегравидарного обследования на материнскую тромбофилию и раннее проведение доплерометрического исследования, как фактора риска возникновения дискордантного роста плодов при многоплодной беременности.

Для достижения поставленной цели ретроспективно отобрано 40 случаев дихориальных диамниотических двоен с дискордантным ростом плодов, которые в процессе беременности велись по расширенному протоколу. Из 40 женщин у 32 беременность наступила вследствие использования ВРТ, в 8 случаях была «виновата» наследственность с материнской стороны. Ни в одном случае, согласно действующим в Украине протоколам, не было проведено обследование на материнскую тромбофилию, что проведено нами дополнительно с использованием комплекта реаген-

тов для определения генетических полиморфизмов компании «ДНК-технология» методом ПЦР в режиме реального времени. Дополнительно оценивали показатели кровотока: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ) в обеих маточных артериях (с 16–18 недель гестации). Средний возраст пациенток с ВРТ составил  $29,3 \pm 0,31$  (95% ДИ: 28,4–31,3) лет, а у пациенток с самостоятельной двойней –  $28,6 \pm 0,29$  (95% ДИ: 28,1–30,2) лет, что не выявило достоверных различий ( $p > 0,05$ ). У 32 (80%) беременных двойней, у одного из плодов хорион располагался преимущественно по боковой стенке – I гр.; в 6 (15%) случаях хорионы обоих плодов располагались на передней стенке – II гр., а в 2 (5%) – хорионы располагались по передней и задней стенкам – III гр.

Наследственная тромбофилия высокого риска не была выявлена ни в одном случае. В общей структуре генетических форм преобладали полиморфизмы 675 5G→4G в гене PAI-1 у 27 (67,5%) пациенток, 675 4G→4G – у 9 (22,5%); 455 G→A в гене FGB-фибриногена – у 33 (82,5%) пациенток и 455 A→A – в 4 (10%) случаях. Выявлены прямые корреляционные зависимости в парах: носительство полиморфизма в гене PAI-1 (675 4G→4G) – неудачи ЭКО ( $r=0,280$ ,  $p=0,007$ ); мутации в гене PAI-1 (675 5G→4G) – внутриутробная гибель одного из плодов при предыдущих беременностях ( $r=0,310$ ,  $p=0,006$ ).

Дискордантный рост плодов (ДРП) зарегистрирован в  $20,4 \pm 0,6$  нед. у пациенток I группы, в  $24,5 \pm 0,4$  нед. – во II группе; в  $26,2 \pm 0,15$  нед. – в III группе. Высокая резистентность в маточной артерии (МА) со стороны месторасположения хориона (преимущественно по боковой стенке матки) меньшего плода в 16 недель отмечена у 29 из 32 (90,6%) беременных, в то время как, напротив, должны в этой ситуации наблюдаться более низкие значения индексов сосудистого сопротивления на стороне прикрепления плаценты, что связано с более высоким уровнем васкуляризации этой области. Признаками нарушения кровотока в МА являлось снижение диастолического компонента и, соответственно, превышение 95-го перцентиля нормативных значений индекса резистентности. Выявлена прямая корреляционная зависимость в парах: полиморфизм в гене PAI-1 (675 5G→4G) и высоко резистентный кровоток в МА в начале второго триместра ( $r=0,296$ ,  $p=0,010$ ); полиморфизм в гене FGB-фибриногена (455 G→A) и ДРП ( $r=0,178$ ,  $p=0,023$ ). Интервал между регистрацией патологических кривых скоростей кровотока и возникновением ДРП, составил  $4,2 \pm 0,8$  нед. в I группе;  $6,8 \pm 0,6$  нед. – во II группе и  $10,7 \pm 0,12$  нед. – в III. При гистологическом исследовании биоптатов из плацентарного ложа, патологические изменения спиральных артерий были обнаружены во всех случаях при кесаревом сечении – 34 (85%) случая оперативного родоразрешения. В I группе отмечено по 2 случая внутриутробной гибели одного из плодов и антенатальной гибели одного в 24 и 26 недель гестации.

Таким образом, формирование высокорезистентных сосудистых систем в материнском бассейне в начале второго триместра приводит к неадекватному и неинтенсивному кровоснабжению развивающегося плода. Своевременность выявления гемостазиологических нарушений, осмысления выявленных полиморфизмов генов материнской тромбофилии даст возможность индивидуализировать терапию, снизить риски гестационных осложнений и перинатальных потерь.

## THE ROLE OF THE GENERATION OF GENES OF MATERNAL THROMBOFILIA IN THE GENESIS OF FORMING DISCORDANTIVE GROWTH IN FRUITS WITH MULTIPLY PREGNANCY

**Дука Y.M., Khalo M.V.**

State Institution «Dnepropetrovsk Medical Academy Ministry Of Health of Ukraine»,  
Municipal establishment "The Dnepropetrovsk regional perinatal center with a hospital  
of "The Dnepropetrovsk regional council",  
Dnepropetrovsk, Ukraine

The article presents a retrospective analysis of 40 cases of dichorial diamniotic twins with discordant growth of embryos, which were carried out in the course of pregnancy according to the extended protocol. Genetic high-risk thrombophilia was not detected in any case. In the general structure of genetic forms polymorphisms in the gene PAI-1 675 5G → 4G and in the gene of FGB-fibrinogen 455 G → A prevailed. A direct correlation dependence in pairs was revealed: polymorphism in the PAI-1 gene (675 5G → 4G) and high-resistant blood flow in the uterine arteries ( $r = 0,296$ ,  $p = 0,010$ ); polymorphism in the FGB-fibrinogen gene (455 G → A) and discordant fetal growth ( $r = 0,178$ ,  $p = 0,023$ ). The importance of pregravid examination for maternal thrombophilia and early Doppler study was demonstrated as a risk factor for the development of discordant fetal growth in multiple pregnancies. This will make it possible to individualize therapy, to reduce the risks of gestational complications and perinatal losses.