

# МАТЕРИНСЬКА ТРОМБОФІЛІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ВИНИКНЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ У ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА (Ч. 2)

Ю. М. Дука

З мутацією у гені F<sub>2</sub>-протромбін асоціювали невдачі ЕКЗ (r=0,296, p=0,010), випадки втрати вагітності після 12 тиж. в анамнезі (r=0,234, p=0,038), підвищення рівня ГЦ у II триместрі вагітності (r=0,178; p=0,023).

З мутацією у гені F<sub>5</sub>-Лейден асоціювали невдачі ЕКЗ (r=0,287; p=0,013) – 4 з 10 випадків (40,0%) проти 7 з 64 (10,9%) випадків у жінок, серед яких не було імплантацийних втрат вагітності, а також порушення рівня плацентарної (r=0,157; p=0,038). Був виявлений статистично значущий взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла в жінок і мутацією чинника згортання крові F<sub>7</sub> (r=0,155; p=0,040). Зміни у гені F<sub>7</sub> чинять протективний ефект щодо ризику розвитку тромбоемболії. Заміна гуаніну (G) на аденін (A) у позиції 10976 (генетичний маркер G10976A) призводить до зміни біохімічних властивостей чинника VII, у якому відбувається заміна амінокислоти аргінін на глутамін. Зниження активності F<sub>7</sub> у результаті заміни сприяє зменшенню тромбоутворення.

Для клінічної практики важливо було дослідити сполучення виявлених патологічних та гетерозиготних форм F5 і F7 у жінок тематичних груп, що пояснювало би факт виживання у позузробному житті гомозигот за алелем 2 гена F<sub>5</sub>-Лейден. У 10 випадках спостерігалася сполучення мутації F<sub>5</sub>-Лейден: 1691 G>A та F7: 10976 G>A, а у 7 випадках сполучення F<sub>5</sub>-Лейден: 1691 G>G та F7: 10976 G>A. Тобто усі випадки патологічної гомозиготи за алелем F5-Лейден сполучалися із гетерозиготним поліморфізмом гена F7. Саме цей факт свідчив про можливість зниження ризиків підвищеного тромбоемболізму у таких жінок.

Регуляція гена PAI1 здійснюється трансформіном чинником β, інтерлейкіном1, TNFα, тромбіном та ін. Слід зазначити, що у промоторі гена PAI1 розташований глюкозочутливий ЦАГА-бокс. Проте однієї гіперглікемії для ефективної активації гена PAI1 недостатньо. Було встановлено, що гіперінсулінемія у поєднанні з гіперглікемією і гіпертригліцеридемією призводять до значного підвищення експресії цього гена і відповідно до підвищення концентрації PAI1 у крові [2, 3, 11, 17]. Тобто поєднання цих чинників спостерігається при метаболічних порушеннях внаслідок ожиріння, а саме: значне відкладання жирової тканини зумовлює високою мірою інгібіцію фібринолітичної активності. Про це свідчить вірогідна асоціація носійства поліморфізму цього гена з підвищенням рівня фібриногену (r=0,158; p=0,037), який є додатковим маркером метаболічних порушень при ожирінні.

Аналіз поліморфізму гена F13A1: 9 G>T у жінок по групах не виявив статистично зна-

**Табл. 3.** Характеристика виявлених поліморфізмів генів фолатного циклу у жінок тематичних проспективних груп

Ген	Поліморфізм	Результат	I клінічна група, n (%)	II клінічна група, n (%)	r (p)
MTHFR: 677 (метилентетрагідрофолат-редуктаза)	MTHFR: 677C>T	0	43 (35,8)	21 (38,2)	0,021 (p=0,781)
		1	68 (56,7)	26 (47,3)	
		2	9 (7,5)	8 (14,5)	
MTHFR: 1298 (метилентетрагідрофолат-редуктаза)	MTHFR: 1298A>C	0	55 (45,8)	8 (14,5)	0,127 (p=0,093)
		1	53 (44,2)	18 (32,7)	
		2	12 (10,0)	4 (7,3)	
MTR (MTR:2756) B <sub>12</sub> -залежна метіонінсинтаза	MTR: 2756A>G	0	85 (70,8)	31 (56,4)	0,127 (p=0,094)
		1	31 (25,8)*	24 (43,6)	
		2	4 (3,4)	–	
MTRR (MTRR: 66) метіонін-синтаза-редуктаза	MTRR: 66 A>G	0	31 (25,8)	9 (16,4)	0,058 (p=0,446)
		1	54 (45,0)	30 (54,5)	
		2	35 (29,2)	16 (29,1)	

Примітка. \* – r<0,05 між групами за критерієм χ<sup>2</sup>. r – коефіцієнт кореляції Спірмена між показником і наявністю у жінок надмірної маси тіла (p – значущість коефіцієнта кореляції).

**Табл. 4.** Рівні гомоцистеїну (ммоль/л) у пацієнток тематичних груп за триместрами вагітності

Термін спостереження	I клінічна група, n=120		II клінічна група, n=55		p між групами за t-критерієм
	n	M±m (95%DI)	n	M±m (95%DI)	
I триместр вагітності	118	6,83±0,19 (6,447,21)	53	7,03±0,25 (6,537,53)	0,543
II триместр вагітності	116	5,60±0,14 (5,325,88)	49	5,34±0,19 (4,955,72)	0,299
III триместр вагітності	109	4,83±0,14 (4,555,11)	48	4,51±0,16 (4,204,83)	0,178

Примітка. В усіх випадках порівнянь середніх рівнів гомоцистеїну у групах у динаміці спостереження r<0,001 порівняно з I триместром за t-критерієм Стюдента для залежних вибірок.

чущої кореляції з ІМТ (r=0,134; p=0,077). Водночас встановлена вірогідна кореляція носійства поліморфізму цього гена зі зниженням рівня протеїну, асоційованого з вагітністю у I триместрі (PPAPA, MoM) – r=0,153 (p=0,043), виявленням вовчакового антикоагулянта (BA) – r=0,228 (p=0,002), зниженням агрегації тромбоцитів – r=0,194 (p=0,010) і ступеня ретракції – r=0,162 (p=0,032), результатами патогістологічного дослідження плаценти (ПД) – r=0,214 (p=0,005), які свідчили про хронічну недостатність фетоплацентарного комплексу у стадії компенсації. Цей поліморфізм зумовлював підвищену кровоточивість у цих жінок. Їм були притаманні носові та ясніше кровотечі, а також у разі виникнення відшарування оболонки утворювалася більш об'ємна гематома, ніж за відсутності поліморфізму у цьому гені. Наявність поліморфізму гена ITGA2-2 інтегрин: 807 C>T свідчить про генетичну схильність до раннього тромбоемболізму. Виявлення подібних мутацій у жінок обох тематичних груп не було статистично достовірним, однак патологічна гомозигота спостерігалася вдвічі частіше у жінок із нормальною масою тіла: 11 (20,0%) випадків проти 13 (10,8%) у жінок з надмірною масою тіла (p=0,102 за критерієм χ<sup>2</sup>). Виявлені поліморфізми корелювали із підвищенням активованого част ково тромбопластинового часу – АЧТЧ (r=0,158; p=0,037), тромбінового часу (r=0,156; p=0,039) й агрегації тромбоцитів (r=0,166; p=0,028), що пояснювалося

присутністю на поверхні тромбоцитів рецепторів, які є комплексом білків інтегринів. Зміни властивостей рецепторів призводять до збільшення швидкості адгезії тромбоцитів. Саме тому при визначенні подібного поліморфізму у жінок спостерігалася зниження кількості тромбоцитів у венозній крові, що свідчило про активацію судинно-тромбоцитарної ланки згортальної системи.

Результати дослідження поліморфізму генів, що кодують фолатний цикл, наведені у табл. 3.

За результатами кореляційного аналізу встановлені статистично значущі взаємозв'язки мутації генів, що кодують обмін фолатів, із такими факторами: поліморфізм гена MTR:2756 B<sub>12</sub>-залежної метіонінсинтази асоціювався зі спадковою схильністю до надмірної маси тіла (r=0,188; p=0,013); мутації гена MTHFR:677 прямо корелювали зі збільшенням ступеня агрегації (r=0,150; p=0,048) і ретракції тромбоцитів (r=0,163; p=0,030); генетичні мутації з боку MTRR:66 асоціювалися із загрозою переривання вагітності до 12 тиж. (r=0,154; p=0,042), аномальним передлежанням плаценти (r=0,148; p=0,050), підвищенням рівня фібриногену (r=0,151; p=0,046).

На сьогодні дані про частоту ГЦ у вагітних із загрозою невиношування та у жінок з обтяженим акушерським анамнезом, концентрації ГЦ під час фізіологічної вагітності, дозування застосування препаратів групи В мають неоднозначну відповідь.

**Табл. 5. Середні показники гемостазіограми у вагітних тематичних груп під час взяття на облік, Ме [25%, 75%]**

Показник	Клінічні групи		p між групами за U-критерієм
	I (основна), n=120	II (порівняння), n=55	
Активованний частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), с	26,0 [24,1; 29,0]	28,0 [25,0; 34,0]	0,050
Тромбіновий час розведення (ТЧ), с	17,6 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,477
РФМК, мг/л	0,35 [0,155; 0,44]	0,36 [0,21; 0,43]	0,623
NR (скринінг ВА)	1,020 [0,995; 1,145]	1,040 [1,00; 1,120]	0,773
Агрегація тромбоцитів, с	16,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 18,0]	0,872
Фібринолітична активність, %	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,539
Ступінь ретракції, %	54,0 [52,0; 56,0]	54,0 [52,0; 54,0]	0,423

**Табл. 6. Коливання показників тромбінемії у вагітних тематичних груп, Ме [25%, 75%]**

Показник	Під час взяття на облік (9,1±0,5 тиж гестації)		Напередодні пологів у терміні вагітності 37–40 тиж.	
	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55
Фібриноген, г/л	3,49 [2,61; 4,32]	3,36 [2,62; 3,88]	5,21 [4,31; 6,40]	4,24 [3,67; 5,33]
p між групами за U-критерієм	–	0,238	–	<0,001
D димер, мкг ФЕО/мл	0,320 [0,200; 0,565]	0,253 [0,200; 0,490]	1,380 [0,894; 1,890]	1,200 [0,620; 1,650]
p між групами за U-критерієм	–	0,201	–	0,086

Примітка. У всіх випадках порівняння показників у динаміці  $p < 0,001$  за критерієм Вількосона

Із метою визначення закономірностей у частоті та вираженості ГЦ у пацієнток із загрозою переривання вагітності, а також оцінювання патогенетично обґрунтованих способів медикаментозної корекції цього стану ми проводили визначення рівнів ГЦ за триместрами вагітності, тому що фізіологічною особливістю під час вагітності є його зниження у міру прогресування терміну гестації. Кількість спостережень за триместрами в групі була різною у зв'язку з втратами вагітності та недоношуванням вагітності під час спостереження.

Під час вивчення рівнів ГЦ за триместрами вагітності (табл. 4) статистично значущих взаємозалежностей із ІМТ не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Привертав увагу той факт, що для I та II триместрів вагітності був характерний підвищений рівень ГЦ порівняно з нормами, що регламентуються. Невідповідність біохімічного маркера нормативним показникам клінічно відображалася на перебігу вагітності. Ці показники у I та II триместрах були вищими у жінок із наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі: 7,16±0,19 (95% ДІ: 6,77–7,54) проти 6,45±0,25 (95% ДІ: 5,94–6,95) у I триместрі ( $p = 0,027$  за t-критерієм) та 5,69±0,14 (95% ДІ: 5,42–5,95) проти 5,15±0,21 (95% ДІ: 4,82–5,48) у II триместрі ( $p = 0,050$ ). Відповідні коефіцієнти кореляції становили:  $r = 0,160$ ,  $p = 0,036$  і  $r = 0,184$ ;  $p = 0,018$ .

Підвищений рівень ГЦ у I та II триместрах прямо корелював з ускладненим перебігом першої половини вагітності ( $r = 0,211$ ,  $p = 0,006$  і  $r = 0,215$ ,  $p = 0,005$  відповідно за триместрами) та загрозою її переривання у другу половину ( $r = 0,183$ ,  $p = 0,022$  і  $r = 0,145$ ,  $p = 0,069$  відповідно). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ГЦ у I та II триместрах вагітності у жінок обох тематичних груп із рівнем вільного естріолу у терміні гестації 16–18 тиж.:  $r = 0,255$ ,  $p = 0,002$  та  $r = 0,193$ ,  $p = 0,018$  відповідно. Це доводило важливість впливу ГЦ на формування повноцінного фетоплацентарного комплексу, а отримані кореляційні залежності – про формування його недо-

статності. Виражене зниження вільного естріолу, постійно низька величина або недостатнє підвищення рівня естріолу, які спостерігалися при підвищенні рівня ГЦ в обстежених жінок, свідчили про порушення з боку фетоплацентарної системи. Усе це призводило до формування ризиків виникнення патологічних станів, які пов'язані з порушенням матковоплацентарного і фетоплацентарного кровотоку, а також утрудняють обмін попередників синтезу естрогену між плацентою та плодом, порушують ферментативну активність плаценти, негативним чином впливають на процеси життєдіяльності плода.

Під час аналізу результатів гемостазіограми, яку досліджували під час взяття на облік (табл. 5), достовірна кореляція з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТЧ ( $r = 0,193$ ;  $p = 0,010$ ).

Взаємозв'язок показників гемостазіограми з мутацією генів тромбофілії та фолатного циклу відзначали у парах: АЧТЧ – ген F5-Лейден ( $r = 0,153$ ;  $p = 0,043$ ), АЧТЧ – ген MTHFR:1298 ( $r = 0,151$ ;  $p = 0,046$ ), агрегація тромбоцитів – F2 протромбін ( $r = 0,149$ ;  $p = 0,049$ ), агрегація тромбоцитів – ген F13A1 ( $r = 0,194$ ;  $p = 0,010$ ), показник NR – ген F13A1 ( $r = 0,228$ ;  $p = 0,002$ ), ступінь ретракції – ген F13A1 ( $r = 0,162$ ;  $p = 0,032$ ), ступінь ретракції – ген MTHFR:677 ( $r = 0,163$ ;  $p = 0,030$ ).

Коливання рівня D-димеру та фібриногену як одних з основних характеристик тромбінемії, які досліджували під час взяття на облік та у III триместрі вагітності, наведені у табл. 6.

Показники фібриногену і D-димеру під час взяття на облік не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію. Достовірного зв'язку цих показників з ІМТ у початковий період не спостерігалося. В останні терміни гестації середній рівень фібриногену в жінок із надмірною масою тіла на 22,9% перевищував такий показник у II клінічній групі ( $p < 0,001$ ), а коефіцієнт кореляції показує з ІМТ становив  $r = 0,270$  ( $p < 0,001$ ).

Високі рівні D-димеру в крові вагітної асоціювалися з неповним передлежанням плаценти ( $r = 0,167$ ;  $p = 0,027$ ) й ускладненням гестації ( $r = 0,185$ ;  $p = 0,032$ ), а в пологах – із затримкою частин послиду ( $r = 0,215$ ;  $p = 0,011$ ). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності ( $r = 0,153$ ;  $p = 0,043$ ) та пологів ( $r = 0,323$ ;  $p < 0,001$ ). Зокрема, зростає ризик переривання вагітності ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,022$ ), преєклампсії ( $r = 0,179$ ;  $p = 0,036$ ), затримки частин послиду ( $r = 0,283$ ;  $p < 0,001$ ).

За результатами кореляційного аналізу встановлено прямі зв'язки підвищеної концентрації сироваткового фібриногену з мутацією таких генів тромбофілії і фолатного циклу, як: ген F5-Лейден ( $r = 0,199$ ;  $p = 0,011$ ), гени Серпін 1 ( $r = 0,178$ ;  $p = 0,022$ ) та MTHFR:66 ( $r = 0,151$ ;  $p = 0,046$ ). Високі рівні D-димеру у вагітних асоціювалися зі зниженням АЧТЧ ( $r = 0,154$ ;  $p = 0,049$ ), підвищенням РФМК ( $r = 0,155$ ;  $p = 0,047$ ).

Отже, наведені вище факти обґрунтовали актуальність проведених досліджень: визначення генетичних причин обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу на genaх кандидатах, що мають відношення до тромбофілії та метаболізму фолієвої кислоти, а також функціонування ренін-ангіотензинової системи.

## Висновки

1. Виявлено носійство генів тромбофілії у жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що у жінок з надмірною масою тіла у 6 разів частіше виявляли поліморфізм гена F2:20210 G>A та у 3–5 разів частіше – у гені F5-Лейден: 1691 G>A за гетеро та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і мутацією чинника згортання крові F5-Лейден. Ці жінки належать до групи вкрай високого ризику щодо виникнення тромбоембологічних ускладнень під час вагітності.
2. Аналіз генів фолатного циклу виявив високий відсоток спостереження поліморфізму MTHFR:677 C>T у 64,2% випадків у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням та у 61,8% – у жінок із нормальною масою тіла. Однак частота визначення поліморфізму з боку MTHFR:1298 A>C була нижчою у вагітних із надмірною масою тіла – 54,2% випадків проти 40,0% у пацієнток без ожиріння. Статистично значущі відмінності спостерігалися у поліморфізмі гена MTR:2756 A>G: гетерозиготна мутація була характерніша для жінок із нормальною масою тіла – 43,6% проти 25,8% у жінок з ожирінням.
3. Дослідження на материнську тромбофілію необхідно проводити на прегравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок.

Перелік літератури знаходиться у редакції.