

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 4

© ИРБИС. Все права охраняются.

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Данная информация
не является

РОЛЬ ГЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.

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

Резюме: целью работы было изучение роли генных полиморфизмов в течение гестационного процесса у беременных женщин с ожирением. Выборку составили 175 женщин с угрозой невынашивания беременности в возрасте от 20 до 41 года (120 (68,6%) женщин с избыточным весом (основная группа), 55 (31,4%) – с нормальной массой тела (группа сравнения)). Кроме исследований, регламентированных приказами МЗ Украины, проведено исследование 12 генетических вариантов полиморфизма генов тромбофилии, а также полиморфизма гена ангиотензиногена-1 (AGT Thr174Met), гена ангиотензиногена-2 (AGT Met235Thr), мутации-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T) методом ПЦР. Выявлена достоверная корреляционная связь между наличием избыточного веса и артериальной гипертензией, гиперкоагуляционным синдромом, мутацией факторов свертывания крови F5-Лейдена, F7, гена PAI-1, гена MTR: 2756 – V₁₂-зависимой метионин-синтазы. Выявлена прямая корреляция между полиморфизмом генов артериальной гипертензии и осложнениями второй половины беременности и родов. Таким образом, доказано, что ожирение и генетически обусловленная тромбофилия являются основными факторами риска развития осложнений гестации и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: ожирение, невынашивание беременности, тромбофилия, генные полиморфизмы.

Введение

С прогрессом в понимании молекулярных механизмов тромбофилии стала выясняться роль различных форм тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромботических осложнений, но и среди репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Абсолютное большинство генетических и приобретенных форм

тромбофилии клинически манифестируют именно в течение гестационного процесса, как оказалось, не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений [3,4].

В акушерской практике ожирение и генетически обусловленная тромбофилия входят в ряд основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений [1,4-6,10].

Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, а также роль тромбофилии в акушерской патологии [1,2,7], считаем актуальной **цель данного исследования** – изучение роли генных полиморфизмов в течении гестационного процесса у беременных женщин с ожирением, как основы для последующей разработки прогностической модели возникновения у них акушерских осложнений.

Материалы и методы

Выборку исследования составили результаты обследования 175 женщин с угрозой невынашивания беременности в возрасте от 20 до 41 года (средний возраст – 30,7±0,4 лет), которые находились на стационарном лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «ДОС».

Из обследованных 175 женщин 120 (68,6%) беременных женщин с угрозой невынашивания беременности на фоне избыточного веса составили основную группу, а 55 (31,4%) женщин с такими же симптомами и нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) в пределах 20-24,9 кг/м²) – группу сравнения. Средний возраст беременных в основной группе составил 30,9±0,4 лет (95% ДИ: 30,0-31,8), в группе сравнения – 30,3±0,6 лет (95% ДИ: 29,1-31,5) (p=0,460 между группами по t-критерию). Средний гестационный возраст на момент взятия на учет равнялся 9,39±0,59 недель (95% ДИ: 8,22-10,56) и 8,42±0,69 недель (95% ДИ: 7,03-9,81), соответственно по группам (p=0,327 по t-критерию). То есть по этим показателям выделенные клинические группы были статистически сравнимыми (p>0,05).

Избыточную массу тела имели 50 (41,6%) женщин основной группы, ожирение I степени – 59 (49,2%), II-III степени – 11 (9,2%) беременных, средний ИМТ – $30,6 \pm 0,3$ (95% ДИ: 30,1-31,2) кг/м². У женщин группы сравнения ИМТ в среднем составлял $21,3 \pm 0,2$ (95% ДИ: 20,8-21,8) кг/м² ($p < 0,001$ между группами по t-критерию).

Кроме исследований, которые регламентированы приказами МЗ Украины, дополнительно, с индивидуального согласия женщины, проведено исследование 12 генетических вариантов полиморфизма генов тромбофилии с помощью комплекта реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов» для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии «Днк-технология» (Россия). Данная методика была выбрана, поскольку обладает рядом преимуществ [9]. В рамках лаборатории преимуществами данной технологии являются использование Taq-полимеразы, блокированной специфическими антителами, на этапе амплификации искомого участка ДНК с праймерами, общими для обоих вариантов последовательности: реализация «горячего старта» без применения парафина; предотвращение неспецифического отжига праймеров; повышение чувствительности комплектов реагентов (для повышения надежности типирования используется модификация метода примыкающих проб); сиквенс-специфичные типизирующие олигонуклеотиды; одновременная гибридизация с двумя альтернативными типизирующими зондами, мечеными различными флуорофорами, что позволяет определять оба варианта искомого последовательности в одной пробирке, в отличие от систем с интеркалирующими красителями, где для определения одного SNP необходимо использовать две пробирки для разделения аллельных вариантов; автоматическое генотипирование и интерпретация результатов в режиме реального времени с использованием специализированного программного обеспечения; возможность визуальной интерпретации результатов за счет определения разницы температур плавления не менее 4-5°C для аллельных вариантов одного гена. Практическими преимуществами метода является технологичность (стандартные методики ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени); высокая скорость (для определения генотипа пациента требуется не более суток); автоматическая выдача результатов (для приборов серии ДТ); высокая чувствительность (технология позволяет достоверно отличать аллельные состояния гена друг от друга); одновременная детекция – в одной пробирке определяются два аллельных варианта гена; внутренний контроль (ВК) – позволяет оценить количество ДНК в амплификационной пробирке и исключить ошибки генотипирования, а также низкая стоимость исследования, что немаловажно в современных условиях.

Дополнительно проводили исследование полиморфизма гена ангиотензиногена 1 (AGT Thr174Met), гена ангиотензиногена 2 (AGT Met235Thr), мутации-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T) методом ПЦР с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс»

производства НПФ «Литех» (Россия). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех» (Россия). Для удобства расчетов каждый геном (гомозигота по аллели 1 (нормальная гомозигота), гетерозигота и гомозигота по аллели 2 (патологическая гомозигота) кодировали цифрами 0, 1, 2 соответственно.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA v.6.1® [8]. Результаты для количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному закону по критерию Колмогорова-Смирнова, представлены в виде количества наблюдений (n), средней арифметической (M), стандартной ошибки ($\pm m$), 95% доверительного интервала для средней (95% ДИ), в других случаях приводятся медиана (Me), и интерквартильный размах представляет разницу между 75 и 25 перцентилями выборки, далее – [25; 75]. Сравнение статистических характеристик в разных группах и в динамике проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев: проверка равенства дисперсий – по критерию Фишера (F); достоверность различий средних – по критериям Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), Вилкоксона (T), относительных показателей – по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в т.ч. с поправкой Йетса (Yates). Для оценки взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Критическое значение уровня значимости (p) принималось $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Беременные обеих тематических групп при госпитализации в стационар предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота – 108 (90,0%) женщин основной группы и 53 (96,4%) – группы сравнения ($p=0,150$ по критерию χ^2); на кровянистые выделения из половых путей – 39 (32,5%) и 24 (43,6%) женщин соответственно ($p=0,154$); сочетание обоих клинических симптомов наблюдалось у 27 (22,5%) и 22 (40,0%) пациенток обеих клинических групп ($p=0,017$).

Нами не выявлено достоверных различий между группами как по паритету беременности: 2,5 [1,0; 4,0] беременностей в основной группе против 2,0 [1,0; 3,0] беременностей в группе сравнения ($p=0,232$ по U-критерию), так и по паритету будущих родов – 1,0 [1,0; 2,0] против 1,0 [1,0; 1,0] соответственно ($p=0,086$). В то же время у женщин с избыточным весом эти показатели имели более значительные колебания: коэффициенты вариации (C) равнялись 72,5 и 46,8% соответственно, а при нормальном ИМТ вариация составляла 55,9 и 40,6% ($p < 0,001$ и $p=0,037$ по критерию F). Первичное невынашивание беременности имело место у 35 (29,2%) и 18 (32,7%) женщин обеих клинических групп ($p=0,634$ по χ^2), но вторичное невынашивание чаще регистрировалось у женщин основной группы – 16 (13,3%) против 2 (3,6%) женщин группы сравнения ($p=0,050$).

Выявлена достоверная корреляционная связь между наличием избыточного веса у женщин и нарушением менструального цикла ($r=0,20$; $p=0,007$), его длительностью ($r=0,15$; $p=0,050$). У женщин основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, отмечался нерегулярный цикл (28,3 против 10,9% случаев; $p=0,011$ по χ^2) с длительностью $52,6 \pm 4,9$ (95% ДИ: 42,9-62,4) дней против $34,3 \pm 3,5$ (95% ДИ: 27,4-41,3) дня ($p=0,018$ по t -критерию).

У 23 (19,2%) женщин основной и у 7 (12,7%) пациенток группы сравнения беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ($p=0,294$ по χ^2). Однако лишь в одном случае в первой клинической группе и в двух случаях во второй использование ВРТ объяснялось отсутствием маточных труб. В иных случаях трубный фактор бесплодия был исключен. Обращал внимание тот факт, что у 111 (63,4%) женщин в анамнезе отмечались прерывания беременности, в т.ч. замершие беременности до 12 нед. имели 69 (57,5%) женщин основной группы и 35 (63,6%) группы сравнения ($p=0,443$); потери беременности после 12 нед. – 12 (10,0%) и 3 (5,5%) беременных соответственно ($p=0,319$); неудачи ЭКО – 7 (5,8% и 3 (5,5%) женщин ($p=0,920$).

При изучении наследственного анамнеза выявлены следующие особенности:отягощенную наследственность по поводу нарушений углеводного обмена имели 25 (20,8%) женщин основной группы и 5 (9,1%) группы сравнения ($p=0,056$ по χ^2); наследственную склонность к чрезмерному весу тела – 14 (11,7%) и 9 (16,4%) женщин ($p=0,393$); гипертонические нарушения и указания на нарушение мозгового кровотока у ближайших родственников имели 50 (41,7%) и 27 (49,1%) пациенток обеих групп соответственно ($p=0,358$).

Большинство женщин с угрозой невынашивания беременности обеих групп, 126 (72,0%) женщин, имели соматическую патологию, в т.ч. заболевания желудочно-кишечного тракта 27 (21,1%), печени 19 (14,9%), щитовидной железы 13 (10,9%), сердечно-сосудистой системы 14 (11,4%). При этом установлена прямая корреляция ИМТ женщин с наличием артериальной гипертензии ($r=0,18$; $p=0,018$), гиперкоагуляционного синдрома ($r=0,29$; $p<0,001$), и обратная – с заболеваниями ЖКТ ($r=-0,17$; $p=0,025$) и наследственной тромбофилией ($r=-0,20$; $p=0,009$).

Результаты исследования полиморфизма генов тромбофилии приведены в таблице 1.

Анализ частот полиморфизмов генов тромбофилии выявил статистически значимую взаимосвязь между наличием избыточного веса у женщин и мутацией факторов свертывания крови F5-Лейдена ($r=0,20$; $p=0,009$), F7 ($r=0,16$; $p=0,040$), гена Серпин-1 (PAI-1) – антагониста тканевого активатора плазминогена ($r=0,18$; $p=0,017$) и гена MTR: 2756 – V₁₂-зависимой метионин-синтазы ($r=-0,16$; $p=0,034$). В частности, гетерозиготных и патологических форм генов F5 и F7 у женщин основной группы выявлено в 20,8 и 36,7% случаев, в то время как у женщин с нормальной массой

тела таких случаев было 5,5 и 20,0% соответственно ($p=0,009$ и $p=0,040$ по χ^2). Патологическая гомозигота гена Серпин-1 у женщин с избыточным весом отмечалась чаще в 1,7 раза (40,8 против 23,6%; $p=0,017$). Гетерозиготная мутация гена MTR:2756, напротив, была более характерна для женщин группы сравнения – 43,6% против 25,8% ($p=0,019$). Следует отметить, что неудачи ЭКО чаще ассоциировались с мутацией в гене F₅-Лейдена – 4 из 10 случаев (40,0%) против 7 из 64 (10,9%) случаев у женщин, у которых не было потерь беременности ($p=0,034$).

Результаты исследования полиморфизма генов ангиотензиногена 1 (AGT Thr174Met), гена ангиотензиногена 2 (AGT Met235Thr), мутации-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T) приведены в таблице 2.

Сравнительный анализ результатов исследования полиморфизма генов артериальной гипертензии не выявил достоверных различий между выделенными группами беременных женщин (при всех сравнениях $p>0,50$), то есть не установлено значимой взаимосвязи между мутацией изученных генов и ИМТ. В то же время выявлена прямая корреляция между полиморфизмом генов и осложнениями второй половины беременности и родов. Из 46 случаев угрозы прерывания беременности в 17 (37,0%) наблюдалась мутация генов ангиотензиногена-1, в 18 (39,1%) случаях – патологическая гомозигота гена ангиотензиногена-2, а при отсутствии такой угрозы ($n=53$) показатели составляли 18,9% ($p=0,044$ по χ^2) и 17,0% ($p=0,014$) соответственно. Истмико-цервикальная недостаточность ($n=28$) также чаще ассоциировалась с мутацией генов ангиотензиногена-1 (42,9 против 20,3%; $p=0,025$) и патологическим изменением синтазы окиси азота 3 (57,1 против 35,9%; $p=0,058$). Гетерозиготную и патологическую мутацию генов ангиотензиногена-2 и синтазы окиси азота наблюдали во всех четырех случаях преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

При анализе результатов гемостазиограммы, которая исследовалась в момент взятия на учет (см. табл. 3) и в III триместре беременности, достоверная корреляция с ИМТ была установлена только для показателя АЧТВ ($r=-0,19$; $p=0,010$).

Взаимосвязь показателей гемостазиограммы с мутацией генов тромбофилии отмечалась в парах: АЧТВ – ген F₅-Лейдена ($r=-0,16$; $p=0,032$), АЧТВ – ген MTHFR:1298 ($r=0,15$; $p=0,049$), агрегация тромбоцитов – F₂-протромбин ($r=0,15$; $p=0,049$), агрегация тромбоцитов – ген F₁₃A1 ($r=-0,19$; $p=0,010$), показатель NR – ген F₁₃A1 ($r=0,23$; $p=0,002$), показатель NR – ген MTRR: 66 ($r=0,17$; $p=0,021$), степень ретракции – ген F₁₃A1 ($r=-0,16$; $p=0,032$), степень ретракции – ген MTHFR:677 ($r=0,16$; $p=0,032$),

Колебания уровня Д-димера и фибриногена, как одних из основных характеристик тромбинемии, представлены в таблице 4. Показатели фибриногена и Д-димера при взятии на учет не зависели от лечения, так как женщины тематических групп до момента забора крови не получали антикоагулянтную и антиагрегантную терапию. Достоверной связи этих показателей с ИМТ в

Ген	Полиморфизм	Результат	Основная группа (n=65)	Группа сравнения (n=34)	r (p)
F2-протромбин (фактор II свертывания)	F2:20210 G>A	0	114 (95,0%)	55 (100%)	0,13 (p=0,092)
		1	6 (5,0%)	-	
F5-Лейдена (фактор V свертывания)	F5:1691 G>A	0	95 (79,2%)*	52 (94,5%)	0,20 (p=0,009)
		1	18 (15,0%)	3 (5,5%)	
		2	7 (5,8%)	-	
F7 (фактор VII свертывания)	F7:10976 G>A	0	76 (63,3%)*	44 (80,0%)	0,16 (p=0,040)
		1	41 (34,2%)*	10 (18,2%)	
		2	3 (2,5%)	1 (1,8%)	
F13A1 (фактор XIII свертывания)	F13A1:9 G>T	0	59 (49,1%)	33 (60,0%)	0,09 (p=0,242)
		1	53 (44,2%)	18 (32,7%)	
		2	8 (6,7%)	4 (7,3%)	
FGB-фибриноген (фактор I свертывания)	FGB:-455 G>A	0	45 (37,5%)	27 (49,1%)	0,14 (p=0,064)
		1	54 (45,0%)	24 (43,6%)	
		2	21 (17,5%)	4 (7,3%)	
Серпин-1 (PAI-1) антагонист тканевого активатора плазминогена	PAI:-675 5G>4G	0	18 (15,0%)	15 (27,3%)	0,18 (p=0,017)
		1	53 (44,2%)	27 (49,1%)	
		2	49 (40,8%)*	13 (23,6%)	
ITGA2- α 2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	ITGA2- α 2:807 C>T	0	53 (44,2%)	20 (36,4%)	-0,11 (p=0,162)
		1	54 (45,0%)	24 (43,6%)	
		2	13 (10,8%)	11 (20,0%)	
ITGB3- β (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	ITGB3- β :1565 T>C	0	76 (63,3%)	37 (67,3%)	0,04 (p=0,546)
		1	41 (34,2%)	18 (32,7%)	
		2	3 (2,5%)	-	
MTHFR:677 (метилентетра-гидрофолатредуктаза)	MTHFR:677 C>T	0	43 (35,8%)	21 (38,2%)	-0,02 (p=0,781)
		1	68 (56,7%)	26 (47,3%)	
		2	9 (7,5%)	8 (14,5%)	
MTHFR:1298 (метилентетра-гидрофолатредуктаза)	MTHFR:1298 A>C	0	55 (45,8%)	33 (60,0%)	0,13 (p=0,093)
		1	53 (44,2%)	18 (32,7%)	
		2	12 (10,0%)	4 (7,3%)	
MTR (MTR:2756) – B12-зависимая метионин-синтаза	MTR:2756 A>G	0	85 (70,8%)	31 (56,4%)	-0,16 (p=0,034)
		1	31 (25,8%)*	24 (43,6%)	
		2	4 (3,4%)	-	
MTRR (MTRR:66 метионин-синтаза-редуктаза)	MTRR:66 A>G	0	31 (25,8%)	9 (16,4%)	-0,06 (p=0,446)
		1	54 (45,0%)	30 (54,5%)	
		2	35 (29,2%)	16 (29,1%)	

Таблица 1. Характеристика выявленных полиморфизмов генов тромбофилии.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между группами по χ^2 ; r – коэффициент корреляции Спирмена (p – уровень значимости коэффициента корреляции).

Ген (полиморфизм)	Результат	Клинические группы		P между группами по χ^2
		основная (n=65)	сравнения (n=34)	
Ген ангиотензиногена-1 (AGT Thr174Met)	0	49 (75,4%)	23 (67,6%)	0,552
	1	13 (20,0%)	10 (29,4%)	
	2	3 (4,6%)	1 (3,0%)	
Ген ангиотензиногена-2 (AGT Met235Thr)	0	10 (15,4%)	4 (11,8%)	0,885
	1	37 (56,9%)	20 (58,8%)	
	2	18 (27,7%)	10 (29,4%)	
Мутация 1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T)	0	6 (9,2%)	4 (11,8%)	0,861
	1	32 (49,2%)	15 (44,1%)	
	2	27 (41,6%)	15 (44,1%)	

Таблица 2. Характеристика выявленных полиморфизмов генов артериальной гипертензии.

начальный период не отмечалось. В последние сроки гестации средний уровень фибриногена у женщин с избыточной массой тела на 22,9% превышал такой показатель в группе сравнения ($p < 0,001$).

Высокие уровни Д-димера в крови ассоциировались с неполным предлежанием плаценты ($r=0,17$; $p=0,027$) и осложнениями гестации ($r=0,19$; $p=0,032$), а в родах – с задержкой частей последа ($r=0,22$;

Показатель	Клинические группы		P между группами по U-критерию
	основная (n=120)	сравнения (n=55)	
Активированное частичное тромбопластическое время (АЧТВ), с	26,0 [24,1; 29,0]	28,0 [25,0; 34,0]	0,050
Тромбиновое время разведения (ТВ), 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
Показатель NR (скрининг ВА)	1,020 [0,995; 1,145]	1,040 [1,00; 1,120]	0,773
Агрегация тромбоцитов, с	16,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 18,0]	0,872
Фибринолитическая активность, %	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,539
Степень ретракции, %	54,0 [52,0; 56,0]	54,0 [52,0; 54,0]	0,423

Таблица 3. Средние показатели гемостазиограммы у беременных женщин тематических групп в момент взятия на учет (Ме [25%; 75%]).

Показатель	При взятии на учет (9,1±0,5 недель гестации)		Накануне родов в сроке беременности 36-40 недель	
	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=55)	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=55)
Фибриноген, 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 между группами по U-критерию	–	0,238	–	<0,001
Д-димер, мкгФЕО/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 между группами по U-критерию	–	0,201	–	0,086

Таблица 4. Колебания показателей тромбинеми у беременных женщин тематических групп (Ме [25%; 75%]).

Примечание. Во всех случаях сравнения показателей в динамике $p < 0,001$ по критерию Вилкоксона.

$p=0,011$). Повышенный уровень фибриногена коррелировал с осложненным течением второй половины беременности ($r=0,16$; $p=0,043$) и родов ($r=0,32$; $p<0,001$). В частности возрастал риск прерывания беременности ($r=0,18$; $p=0,036$), преэклампсии ($r=0,18$; $p=0,036$), задержки частей последа ($r=0,28$; $p<0,001$).

В последующем, в связи с выявленным гиперкоагуляционным синдромом, 76 (63,3%) пациенток основной группы и 43 (78,2%) женщины группы сравнения получили терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) надропарином или бемипарином из расчета по 0,3-0,6 мл/сут. или 2500-3500 МЕ антифактора-Ха соответственно. Уровни фибриногена и Д-димера в III триместре беременности отражали эффективность терапии.

Выводы

Ожирение и генетически обусловленная тромбофилия являются основными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений.

Прегравидарное снижение массы тела и ранняя противотромботическая терапия уменьшает риск гестационных осложнений и улучшает исходы беременности.

Определение циркуляции молекулярных маркеров тромбинеми и фибринообразования (Д-димер, фибриноген, РФМК) позволяет не только диагностировать существующую тромбофилию, но и контролировать эффективность противотромботической профилактики.

Литература:

1. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). СПб. 2005; 438 с.
2. Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009; 1: 42-47.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Акиншина С.В., Панфилова О.Ю., Мищенко А.Л., Передряева Е.В., Пшеничникова Т.Б., Хизроева В.Х. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике. М, 2010; 888 с.
4. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М., 2006; 480 с.
5. Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Доница Е.В., Макацария А.Д., Капанадзе Д.Л. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 60-67.
6. Пшеничникова Т.Б., Передряева Е.Б., Доница Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 4: 35-43.
7. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М. 2007; 224 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2002; 312 с.
9. Тромбофилия: определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. ДНК-Технология. Москва. http://www.dna-technology.ru/files/images/broshura/Genetika_Trombofiliiya.pdf. Доступно на 13.09.2014.
10. Хромыхов А.В., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы тромбоэмболических осложнений метаболического синдрома у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 68-73.

References:

1. Belyakov N.A., Seidova G.B., Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V. Metabolic syndrome in women (pathophysiology and clinical) [Metabolicheskii sindrom u zhenshchin (patofiziologiya i klinika)]. St. Petersburg. 2005; 438 s.
2. Krysanov I.S. *Farmakoeconomika*. Sovremennaja farmakoeconomika i farmakoepidemiologija. 2009; 1: 42-47.
3. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Akin'shina S.V., Panfilova O.Yu.,

- Mishchenko A.L., Perederyaeva E.V., Pshenichnikova T.B., Khizroeva V.Kh. Systemic syndromes in obstetric practice [*Sistemnye sindromy v akushersto-ginekologicheskoi praktike*]. Moscow. 2010; 888 s.
4. Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bitsadze V.O. Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology [*Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii*]. Moscow. 2006; 480 s.
 5. Perederjaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Donina E.V., Makacarija A.D., Kapanadze D.L. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2014; 1: 60-67.
 6. Pshenichnikova T.B., Perederjaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2013; 4: 35-43.
 7. Roitberg G.E. Metabolic syndrome [*Metabolicheskii sindrom*]. Moscow. 2007; 224 s.
 8. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA [*Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*]. Moscow. 2002; 312 s.
 9. Thrombophilia: genetic polymorphisms associated with the risk of thrombophilia. DNA technology. Moscow. http://www.dna-technology.ru/files/images/broshura/Genetika_Trombofilija.pdf. Available on 09/13/2014.
 10. Hromylev A.V., Makacarija A.D. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2014; 1: 68-73.

ROLE OF GENE POLYMORPHISMS IN GENESIS OF GESTATIONAL COMPLICATIONS AT PREGNANT WOMEN WITH OBESITY

Dubossarskaya Z.M., Duka Yu.M.

Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Abstract: studying of a role of gene polymorphisms during gestational process at pregnant women with obesity was the purpose. Selection 175 women with threat of interruption of pregnancy aged from 20 till 41 year (120 (68.6%) made women with an excess weight (the main group), 55 (31.4%) – with the normal body weight (group of comparison)). Except the researches regulated by Orders of the Ministry of health care of Ukraine research of 12 genetic options of polymorphism of genes of a trombofilija, and also polymorphism of a gene angiotenzinogena-1 (AGT Thr174Met), a gene angiotenzinogena-2 (AGT Met235Thr), mutations-1 of a sintaza of an oxide of nitrogen 3 (NOS3 C786T) is conducted by method of polimerazny chain reaction. Reliable correlation communication between existence of excess weight and arterial hypertension, a hyper coagulative syndrome, a mutation of factors of a fibrillation of F5 Leiden, F7, PAI gene-1, MTR gene is revealed: 2756–B₁₂-dependent methionine-sintazy. Direct correlation between polymorphism of genes of arterial hypertension and complications of the second half of pregnancy and childbirth is revealed. Thus it is proved that obesity and genetically caused trombofilija are major factors of risk of development of complications of a gestation and the tromboembolicheskikh of complications.

Key words: obesity, pregnancy interruption, trombofilija, gene polymorphisms.



«ФЕМОФЛОР®» – победитель национальной медицинской премии «ПРИЗВАНИЕ» в 2014 г.

REAL-TIME ПЦР В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА



«ФЕМОФЛОР®»: ОБЪЕКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ

- + количественные исследования микрофлоры женщин
- выбор тактики ведения пациенток
- назначение обоснованной терапии
- минимизация риска рецидивов воспалительных заболеваний

ОНКОПРОГНОЗ

- + диагностика РМЖ
- + профилактика РШМ

ВЫБОР МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ И ПОДБОР ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- + снижение риска возникновения тромбозов при подборе КОК, назначении ЗГТ

РЕШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОБЛЕМ

- + генетический скрининг беременных, выявление риска осложнений беременности и патологии плода
- + оценка иммунного фактора бесплодия, привычного невынашивания беременности
- + диагностика мужского бесплодия, определение делеций AZF-локуса



ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫПОЛНЯЮТСЯ В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ БОЛЕЕ ЧЕМ В 250 ГОРОДАХ РОССИИ

тел./факс: +7 (495) 980-4555 www.dna-technology.ru