

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ К ВОСПАЛЕНИЮ И ТРОМБОФИЛИИ

О. Бадалова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: badalovaolga@rambler.ru

В последние годы в мировой литературе и медицинской практике для обозначения репродуктивных потерь применяется термин «синдром потери плода», являющийся более широким понятием, чем «привычное невынашивание беременности».

Ключевые слова: тромбофилия, полиморфизмы провоспалительных цитокинов, антифосфолипидный синдром, синдром потери плода, гипергомоцистеинемия.

Привычное невынашивание беременности включает: один или несколько самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед и более (включая неразвивающуюся беременность);

- мертворождение;
- неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- 3 или более самопроизвольных выкидыша на преембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

В структуру синдрома потери плода, помимо ранее принятого термина «привычное невынашивание» также включены: неразвивающаяся беременность, мертворождаемость, неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности [1, 4, 5]. По данным литературы, традиционно в качестве причин синдрома потери плода рассматриваются хромосомные (3–7%), анатомические (от 3 до 10–16%), эндокринные (от 8 до 15–20%), инфекционные и иммунные факторы [2, 3, 6]. При этом необъяснимыми остаются приблизительно 6% случаев привычного невынашивания беременности [1, 4, 5]. В настоящее время в отдельную группу выделяют нарушения в системе гемостаза (как наследственные, так и приобретенные), относительная доля которых составляет 55–62% [2].

Тромботические дефекты гемостаза, связанные с привычным невынашиванием, включают антифосфолипидный (АФЛ) синдром, дефицит протеинов С, S, антитромбина III, гепарин-кофактора II, мутацию фактора V Хейдена, полиморфизм в гене протромбина G20210A, полиморфизмы в гене метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, AC 1298, дефицит фактора XII, дисфибриногенеза, синдром липких тромбоцитов, дефекты фибринолиза – недостаточность плазминогена, тканевого активатора плазми-

ногена (t-PA), полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) и некоторые другие [2].

Принимая во внимание данные, свидетельствующие о влиянии генетических факторов на течение системного ответа на воспаление в сочетании с тромбофилическими осложнениями, а также роль тромбофилии в акушерской патологии, следует отнести таких женщин в группу высокого риска по развитию разнообразной акушерской патологии [1, 2].

Система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций, межклеточных взаимодействий в эндометрии, в реализации эндокринных эффектов, а также во многом определяет процесс инвазии трофобласта [1, 3–5]. Кроме того, поскольку в настоящее время не вызывают сомнений ведущая роль повреждения эндотелия и дисфункция эндотелиальных клеток в патогенезе гестоза, можно заключить, что наличие эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, провоспалительного статуса у беременных с синдромом потери плода дополнительно приводит к активации системы гемостаза, усилению протромботических тенденций и развитию синдрома системного воспалительного ответа [1, 3].

Нами изучены основные показатели иммунной системы, гемостаза, а также наличие АФЛ-антител и генетических форм тромбофилии у беременных с синдромом потери плода в анамнезе. С этой целью были обследованы 134 женщины: 84 – с синдромом потери плода в анамнезе (основная группа) и 50 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

В основную группу вошли 34 пациентки со сроком беременности до 12 нед; 29 – после 12 нед беременности; 21 пациентка с гестозом; возраст обследованных – от 21 года до 40 лет.

У 90% женщин с синдромом потери плода в анамнезе были выявлены полиморфизмы провоспалительных цитокинов, из них ИЛ1–89%, ИЛ6–77%, ФНОα – 79%, CD46–76%. В структуре тромбофилии преобладали мультигенные формы (у 72%). АФЛ-синдром в структуре тромбофилии отмечен у 19% пациенток. Сочетание тромбофилии и полиморфизмов провоспалительных цитокинов отмечено у 71% пациенток, а полиморфизмов тромбофилии, воспаления и АФЛ-синдрома – у 18%. Гипергомоцистеинемия отмечена у 35% пациенток, а одновременное сочетание тромбофилии, полиморфизмов провоспалительных цитокинов, АФЛ-синдрома и гипергомоцистеинемии – у 5% пациенток, при этом все пациентки входили в группу до 12 нед беременности, в анамнезе у них были длительное бесплодие, неудачи ЭКО и ранние преембрионические потери. Большинство потерь плода приходилось на I триместр, меньшая часть – на II и III триместры, однако при этом прерывание беременности во II триместре или синдромом задержки развития плода у женщин с тромбофилией достигал в среднем 36% (при привычном невынашивании беременности без тромбофилии – у 17%).

Частота выявления различных генетических форм тромбофилии следующая: дефицит протеина S – 3,7–11%, протеина C – 2%, синдром липких тромбоцитов – 6,5–20%, дисфибриногенеза – 3%, полиморфизм в гене t-PA – 1–3%, дефицит фактора XII – 9%, дефицит антитромбина III – 1%, дефицит гепарин-кофактора II – 1%, полиморфизм в гене PAI-1–7,1% мутация фактора V Лейдена – 3,7–48%, полиморфизм в гене протромбина G20210A – 5,2%, полиморфизм в гене MTHFR C677T – 12–45%, комбинированные формы тромбофилии обнаружены у 11–21% женщин.

Изучение синдрома системного воспалительного ответа, характеризующего выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов, показало, что причиной тромбофилии может быть повышенный провоспалительный статус. Гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6), гистамина, клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) приводит к активации системы гемостаза. При наличии генетических форм тромбофилии, АФЛ-синдроме, а также при любой другой соматической патологии, сопровождающейся эндотелиопатией, системная воспалительная реакция приобретает генерализованный характер и проявляется тромбофилическим состоянием с возможными последующими осложнениями. Нарушение маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока, происходящее вследствие развития тромбозов сосудов, васкулита, инфарктов плаценты, может стать причиной ряда патологических состояний — таких как самопроизвольные выкидыши в I и II триместрах беременности, синдром задержки внутриутробного развития плода, внутриутробная его гибель, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестоз.

Таким образом, выявление полиморфизма генов predisposing к развитию тромбофилии и воспалению, позволяет уточнить диагноз, имеет решающее значение при прогнозировании повторных потерь беременности и является патогенетическим обоснованием для проведения профилактической антикоагулянтной и антиоксидантной терапии. Профилактика повторных осложнений беременности, начатая в догестационном периоде и продолженная на протяжении всей беременности, включает антикоагулянтную и антиоксидантную терапию, а также препараты фолиевой кислоты.

Литература

1. Макария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 442 с.
2. Макария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада X, 2003. — 703 с.
3. Агаджанова А. А. Лечение больных с привычным невынашиванием беременности // Русский медицинский журнал. — 2003; 1.3: 6.
4. Рудакова Е. Б., Лобода О. А., Полторака Е. В. Патология гемостаза и хронический эндометрит как причины неудач и эмбрионических потерь при ЭКО // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2008; 2: 59–60.
5. Кулакова В. И., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 1027 с.
6. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-X, 2002. — 303 с.

CLINICAL DIAGNOSTIC VALUE OF POLYMORPHISM IN THE GENES PREDISPOSING TO INFLAMMATION AND THROMBOPHILIA

O. Badalova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The term "fetal depletion syndrome" that is a broader notion than that "recurrent miscarriage" has been recently used in the world literature and medical practice to denote reproductive losses.

Key words: thrombophilia, polymorphisms of proinflammatory cytokines, antiphospholipid syndrome, fetal depletion syndrome, hyperhomocysteinemia.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В МАЛОМ ТАЗУ

Е. Дубинская, кандидат медицинских наук,
А. Гаспаров, доктор медицинских наук, профессор,
А. Хачатрян, доктор медицинских наук, **М. Радькова**,
С. Назаров, **А. Айрапетян**
РУДН
E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Разработаны и апробированы критерии ультразвуковой диагностики распространенности спаечного процесса в малом тазу (относительные – «нечеткий контур», «фиксация», «расстояние» – и абсолютные – наличие жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником). Показано, что эти критерии диагностически значимы только при распространенном спаечном процессе. Специфичность в отношении оценки распространенности спаечного процесса III–IV степени составляет на основании анализа «относительных» и «абсолютных» критериев 84–97,7%. Отсутствие выделенных критериев при ультразвуковой оценке спаечного процесса в малом тазу может свидетельствовать как о его отсутствии, так и о I–II стадии его распространения.

Ключевые слова: ультразвуковые критерии, спаечный процесс в малом тазу, распространенность, чувствительность, специфичность.

В структуре гинекологических заболеваний в среднем 70% приходится на долю спаечного процесса. У каждой 5-й пациентки основной причиной формирования спаек является воспалительный процесс гениталий [1]. В последнее время обязательным дооперационным методом исследования перед проведением любого оперативного вмешательства является ультразвуковое исследование (УЗИ). В литературе широко освещена ценность данного метода в диагностике спаечного процесса [6]. Однако не представлено данных о взаимосвязи результатов эхографии и возможностях предварительной оценки распространенности спаечного процесса.

Известно, что эхографическое исследование спаек максимально информативно только при наличии жидкости в малом тазу [2]. В физиологических условиях даже в перивульварный период такого количества жидкости нет. В последнее время ряд авторов предлагают вводить физиологический раствор через задний свод влагалища под контролем ультразвуковой навигации [5]. Широкое распространение получила также методика гистеросоносапипингографии, подробно описанная в отечественной и зарубежной литературе.

Мы поставили перед собой задачу определить диагностическую ценность УЗИ в оценке распространенности спаечного процесса в малом тазу у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками (ТПС) и бесплодием.