

УДК 618.3-06:616.151.511

В. М. Запорожан, акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.,

В. І. Лінніков, д-р мед. наук, доц.

НАБУТІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЙ У ПАТОГЕНЕЗІ АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:616.151.511

В. Н. Запорожан, В. И. Линников

ПРИБРЕТЕННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведен анализ гемостазиологических исследований на скрытые приобретенную и генетические формы тромбофилии у женщин с отягощенным анамнезом синдрома потери плода (СПП), преэклампсией. Установлено, что приобретенная тромбофилия, обусловленная наличием антифосфолипидного синдрома (АФС) у пациенток с СПП, составляет 28,6 %. Наиболее распространенной оказалась мутация MTHFR C677T — 45,2 %. Фактором потенцирования действия АФС является генетическая тромбофилия: АФС и MTHFR C677T при СПП в 17,4 % случаев, при преэклампсии — в 33,3 %, АФС и FV Leiden при СПП — в 9,6 %, при преэклампсии — в 7,2 %. Патогенетически обоснованная профилактика тромбоемболии при этих акушерских осложнениях низкомолекулярным гепарином клексаном, начатая с фертильного цикла и на этапе инвазии трофобласта, в абсолютном большинстве случаев (92–96 %) значительно улучшает исход беременности.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии, синдром потери плода, преэклампсия, клексан.

UDC 618.3-06:616.151.511

V. M. Zaporozhan, V. I. Linnikov

ACQUIRED AND GENETIC FORMS OF THROMBOPHILIA IN PATHOGENESIS OF OBSTETRIC PATHOLOGY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The analysis of hemastasiological researches on hidden acquired and genetic forms of thrombophilia in women with burdened anamnesis of the syndrome of fetus loss (SFL), preeclampsia. It is established that acquired thrombophilia conditioned by the APS in patients with SFL is 28.6 % cases. The mutation MTHFR C677T — (45.2 %) appeared the most widespread. The factor of APS action potentiation is genetic thrombophilia: APS and MTHFR C677T in SPP — 17.4 %, in preeclampsia — 33.3 %, APS and FV Leiden at SFL — 9.6 %, in preeclampsia — 7.2 %. Pathogenetically grounded prevention of thromboembolism in these obstetric complications with low-molecular heparin clexane, initiated with the fertile cycle and at the stage of trophoblast invasion, in the absolute majority of cases (92–96 %) considerably improves the outcome of pregnancy.

Key words: antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia, syndrome of fetus loss, preeclampsia, clexane.

Відкриття наприкінці минулого століття, а саме у 1987 р. антифосфоліпідного синдрому (АФС) і цілої низки раніше невідомих, але широко розповсюджених форм генетичних дефектів системи гемостазу, які сприяють виникненню багатьох тромботичних ускладнень, як-от: мутації фактора V Leiden (FV Leiden), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T), протромбіну G20210A; поліморфізм гена активатора плазміногену (PAI-1 4G/5G) і поліморфізм тромбоцитарних рецепторів (1993–2000) — як основних причин набутої та генетичної тромбофілії (рис. 1), дозволило з принципово нових позицій оцінити патогенез різноманітних ускладнень у загальноклінічній та акушерсько-гінекологічній

практиці (рис. 2). Дослідження, присвячені ролі тромбофілії, зокрема АФС, мутації фактора V Leiden, протромбіну G20210A та MTHFR C677T, проведені нами на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Одеського державного медичного університету в останні роки, показали вкрай високу частоту їх не тільки у пацієнтів із різними тромбоемболічними, але й з типово акушерськими ускладненнями, такими як звичні викидні, тяжкі преєклампсії, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП), антенатальна загибель плода (АЗП) та ін. За узагальненими даними літературних джерел, серед причин звичного невиношування ва-

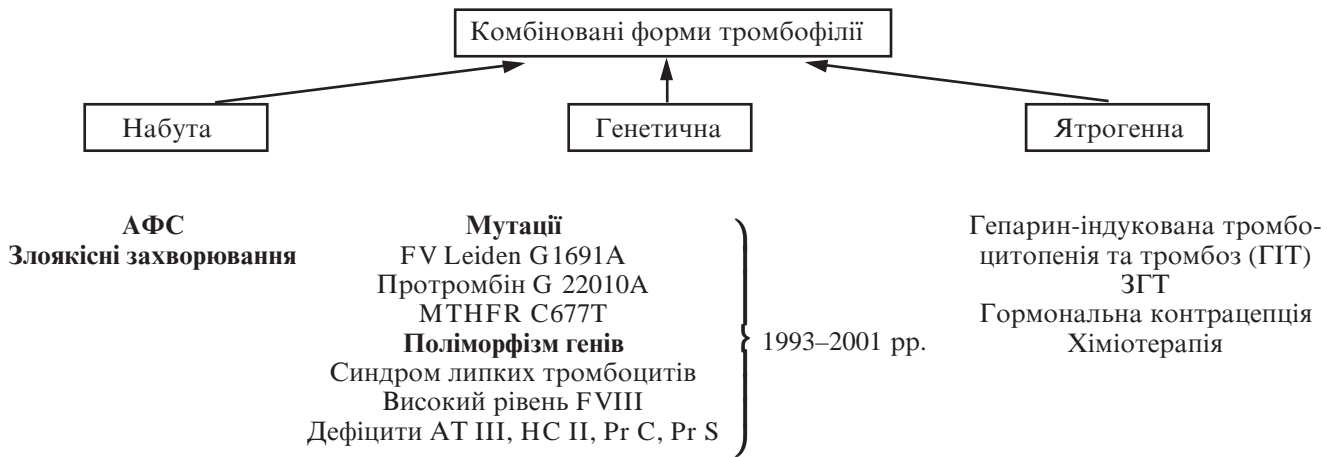


Рис. 1. Основні форми тромбозії

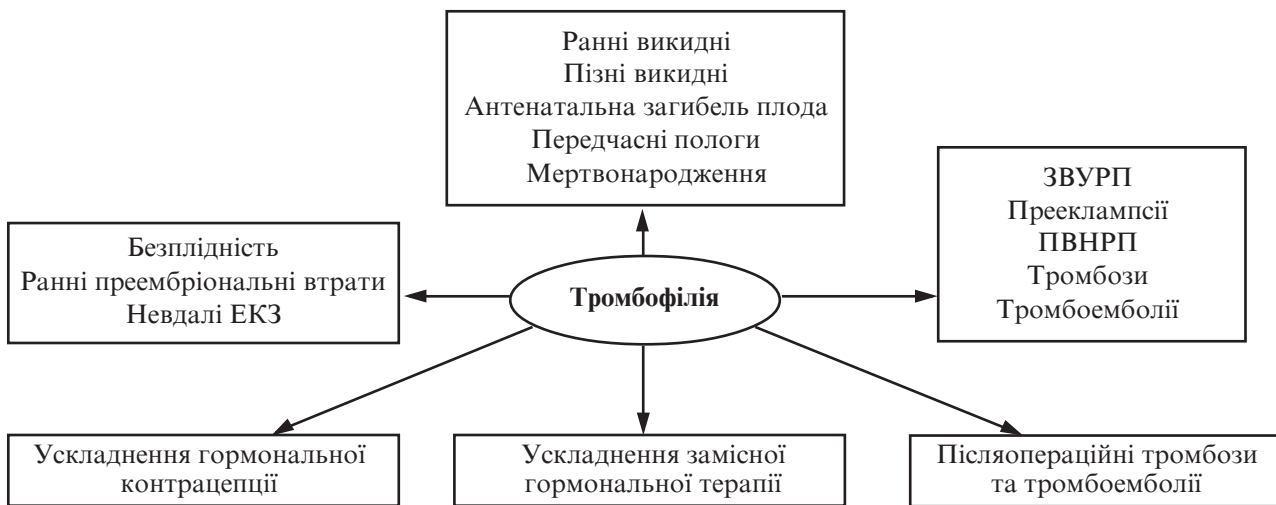


Рис. 2. Тромбозія як ключова ланка патогенезу ускладнень в акушерстві та гінекології

гітності близько 7 % припадає на хромосомні аномалії, майже 10 % — на анатомічні та приблизно 15 % — на гормональні порушення (прогестерон, естрагени, діабет або захворювання щитоподібної залози); близько 6 % — неясного генезу і 55–62 % зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів [4].

У світовій літературі в останні роки все частіше репродуктивні втрати об'єднуються у так званий синдром втрати плода, який включає:

- один або більше мимовільних викиднів у терміні 10 тиж вагітності і більше (у тому числі замерла вагітність);
- мертвонародження;
- неонатальна смерть як ускладнення пологів, тяжкої преєклампсії або плацентарної недостатності;
- три або більше мимовільних викиднів на преємбріональній або ранній ембріональній стадії, коли відсутні анатомічні, генетичні та гормональні фактори невиношування.

Серед тромбозічних ускладнень лише АФС до останнього часу розглядався як «тромбозічний» фактор синдрому втрати плода, тимчасом

як роль генетично зумовлених тромбозій не обговорювалася. Відомий як самостійна нозологія, у клінічній практиці АФС виявляється у поєднанні з іншими порушеннями, які ускладнюють його перебіг і можуть стати провідним фактором, від якого залежить результат вагітності.

Сьогодні під АФС розуміють симптомокомплекс, який містить такі клінічні ознаки та лабораторні дані: наявність антифосфоліпідних антитіл у поєднанні з артеріальними та венозними тромбозами, імунною тромбоцитопенією та/або клінічними розладами. Синдром може проявлятися однією або одночасно кількома клінічними ознаками, аж до розвитку так званої катастрофічної форми АФС, яка характеризується гострою мультиорганною недостатністю, що нагадує таку при ДВЗ-синдромі з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, ураженням ЦНС (інсульт, ступор, дезорієнтація), інфарктами міокарда та гастроінтестинальних органів, наднирковозалозною недостатністю та ін. Згідно з сучасним визначенням, тромбозія — це інтегральний етіопатогенетичний фактор широкого спектра ускладнень у загальноклінічній практиці, в тому числі не

тільки в акушерстві, але й у гінекології, який зумовлює ускладнення гормональної контрацепції, замісної гормональної терапії, є причиною безплідності, невдалих екстракорпоральних запліднень (ЕКЗ), ранніх преємбріональних втрат (див. рис. 2); в онкології він є фактором ризику не тільки тромботичних ускладнень і передчасної смерті онкохворих, але і суттєвою причиною росту та метастазування пухлини.

Потрібно відзначити, що вагітність — це стан, який можна вважати тестом на наявність прихованої набутої (АФС) або генетичної тромбофілії, оскільки сама вагітність супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією та сприяє реалізації прихованої тромбофілії не тільки у вигляді тромбозів і тромбофілій, але і типово акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних. До таких факторів належать серцево-судинні захворювання, цукровий діабет та ін.

Загалом тромбофілія є результатом:

а) зниження природного протитромботичного захисту;

б) активації протромботичних механізмів або поєднання цих факторів.

Якими б не були ініціюючі причини тромбофілії, результат здебільшого залежить від синергізму ефектів на систему гемостазу. Найбільш синергічні ефекти мають антифосфоліпідні антитіла (АФА), мутація FV Leiden, MTHFR C677T (гіпергомоцистеїнемія). Зауважимо, що ці дефекти трапляються значно частіше, ніж дефіцити АТ III, протеїнів С.

Згідно з результатами наших досліджень, роль тромбофілії (в тому числі різноманітних її форм) неоднакова у патогенезі та структурі репродуктивних втрат у межах синдрому втрати плода. Так, АФС частіше виявлявся у пацієток із ранніми викиднями (43,5 %), ніж у жінок із пізніми викиднями (22,4 %). Водночас мутація FV Leiden частіше відзначалась у пацієток із пізніми викиднями (15 %). Мутація протромбіну G20210A траплялася вірогідно рідше в усіх групах репродуктивних втрат (порівняно з АФС, FV Leiden, MTHFR C677T) і становила 4,2 і 3,0 % при ранніх і пізніх викиднях відповідно. Найчастіше у пацієток із синдромом втрати плода виявлялася мутація MTHFR C677T (41,2 %). Одним із найбільш важливих результатів дослідження, на нашу думку, є виявлена нами висока частота мультигенних форм тромбофілії (2 і більше дефекти у досліджених пацієток із синдромом втрати плода). Сумарна мультигенна тромбофілія в усіх пацієток із синдромом втрати плода становила 55,7 %: у групі ранніх викиднів — 55,6 %, у групі пізніх викиднів — 62,3 %.

Якщо значення тромбофілії у патогенезі синдрому втрати плода останнім часом інтенсивно вивчається, то її роль у патогенезі прееклампсії почала вивчатися порівняно недавно. Очевидно, ця

обставина пов'язана з тим, що прееклампсія вважається поліетіологічним синдромом, а порушення гемостазу розглядалися як вторинні прояви: добре відомо, що прееклампсія супроводжується розвитком ДВЗ-синдрому. Нова ера в розумінні етіопатогенезу прееклампсії розпочалася з встановлення значення тромбофілії в патології процесів імплантації плідного яйця, плацентарної та більш пізніх порушень матково-плацентарної перфузії. Сьогодні вже немає сумніву щодо провідної ролі ушкоджень ендотелію та дисфункції ендотеліальних клітин у патогенезі прееклампсії. Основна увага дослідників нині зосереджена на триаді порушень при прееклампсії:

а) порушення інвазії трофобласта;

б) матково-плацентарна ішемія;

в) генералізована активація ендотеліальних клітин або механічне ушкодження.

Хоча етіологія прееклампсії залишається відкритим питанням [1; 4–7], важливими ініціюючими факторами вважаються недостатня плацентарна інвазія, а також порушення диференціювання трофобласта та перебудова судин плацентарного ложа. Дисфункція ендотеліальних клітин при прееклампсії може бути результатом дії різних факторів: порушення кровотоку, гіпоксії, продуктів переокисного окиснення ліпідів — вільних радикалів й атомарного кисню, інших субстанцій.

На думку О. Д. Макадаря, В. О. Біцадзе (2005) [3], якщо вважати тромбофілію постійно персистуючим фактором у жінок із генетичною тромбофілією або АФС, то початкові її ефекти виглядають як порушення імплантації плідного яйця, недостатня глибина інвазії трофобласта, неповноцінна плацентарна і як результат — ендотеліопатія (рис. 3).

Все вищевикладене підтверджують і результати наших досліджень [2]. Так, згідно з нашими даними, тромбофілія як складний інтегральний фактор у патогенезі розвитку прееклампсії була виявлена у 80 % пацієток із прееклампсією. Серед хворих із легкими формами прееклампсії тромбофілія визначена у 54 %, тимчасом як у контрольній групі вагітних із фізіологічним перебігом вагітності — у 16 % ($P < 0,05$). При цьому переважали такі форми тромбофілії:

а) мутація MTHFR C677T, яка становила 43,1 %, а у групі з легкими формами прееклампсії та у пацієток із фізіологічним перебігом вагітності — 44 і 12 % відповідно. Слід відзначити, що у двох останніх групах превалювали гетерозиготні форми, що, мабуть, пояснює меншу виразність патологічних ефектів цієї мутації;

б) мультигенні форми тромбофілії, що дорівнювали 71,8 %; у групі з легкою формою прееклампсії тільки 12 %, у групі з фізіологічним перебігом вагітності — 3,4 %, причому слід відзначити, що в 2 контрольних групах мультигенна тромбофілія була репрезентована тільки поліморфізмом генів або гетерозиготною MTHFR



Рис. 3. Тромбофілія як ключова ланка патогенезу преєклампсії (О. Д. Макацарія, В. О. Біцадзе, 2005)

Таблиця

Принципи профілактики синдрому втрати плода, тяжких преєклампсій, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, тромбоемболічних ускладнень у пацієнток із тромбофілією

Препарати	Лабораторні дослідження (контроль ефективності)
1. Ацетилсаліцилова кислота — 75 мг/д, починаючи з фертильного циклу. 2. Низькомолекулярний гепарин (клексан) підшкірно кожні 24 год відразу після початку вагітності профілактичною дозою 20 мг 1 раз на добу (додатково до ацетилсаліцилової кислоти). 3. Кальцій: 500 мг перорально (+/-). 4. Препарати заліза (+/-). 5. Вітаміни для вагітних. 6. Фолієва кислота та вітаміни групи В: 1 мг фолієвої кислоти перорально щодня (4–6 мг/д при мутації MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемії). 7. Поліненасичені жирні кислоти (Омега-3, Омега-6, Епадол). 8. Вітамін Е чи інші антиоксиданти. 9. Проведення сеансів плазмаферезу при високих рівнях АФА, гомоцистеїну.	1. Кількість тромбоцитів, агрегаційна активність тромбоцитів щотижня протягом 4 тиж, потім щомісяця; молекулярні маркери тромбофілії, ТАТ, D-димер щомісяця. 2. УЗД регулярно аж до пологів. 3. Спостереження за активністю плода щодобово з 28-го тижня вагітності. 4. Біофізичний профіль і кольорова доплерометрія (кровотік у пупкової артерії у 32, 34, 36 і 38 тиж вагітності).

C677T, а не мутацією FV Leiden чи протромбіну G20210A. Антифосфоліпідні антитіла були виявлені у 17,3 % жінок ретроспективної групи, у 16,3 % — проспективної групи, у 10 % — у групі з легкою преєклампсією, у 4 % — у контрольній групі з фізіологічним перебігом вагітності.

Щодо мутації FV Leiden, то вона визначена майже у 13,2 % пацієнток ретроспективної групи і у 9,1 % — проспективної, а також у 4 % — у групі з легкою преєклампсією (причому тільки гетерозиготна форма) і у 2 % — у контрольній групі з фізіологічним перебігом вагітності (тільки гетерозиготна форма). Найвищий відсоток мутації MTHFR також, очевидно, пояснюється ендотеліотоксичним ефектом гомоцистеїну, рівень яко-

го підвищується при мутації MTHFR C677T (в основному при гомозиготних формах). У цьому сенсі цікавим є спостереження: мутація MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемія — добре відомий фактор ризику раннього атеросклерозу, водночас зміна судинної стінки при тяжкій преєклампсії характеризується гострим атерозом. Однак якщо атеросклероз формується поступово, то атероз судин при преєклампсії — катастрофічно швидко! Звідси і висока частота так званих невідкладних станів: тяжкої преєклампсії, еклампсії, HELLP-синдрому. Оскільки в умовах гіпергомоцистеїнемії провідна патогенна роль належить окиснювальному стресу і вільним радикалам, то обґрунтованою є, на нашу думку, і рання антиоксидан-

тна профілактика в групах вагітних із мутацією MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемією, тобто в групах високого ризику розвитку прееклампсії, поки ще вона не сформувалася.

Інший важливий аспект мутації MTHFR C677T в умовах прееклампсії — фолатдефіцитна анемія, що додатково ускладнює гіпоксію, перебіг дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тим самим сприяючи прогресуванню мікроциркуляторних розладів. При дослідженні пацієнток проспективної групи, а також під час аналізу історій пологів вагітних ретроспективної групи нами виявлено високу частоту анемії — близько 62 %.

У зв'язку з ключовою роллю тромбофілії у патогенезі синдрому втрати плода, прееклампсії, ПВНРП і тромбоемболізму, профілактика цих ускладнень полягає у призначенні протитромботичних препаратів. Але враховуючи, що порушення, пов'язані з тромбофілією та неадекватним утворенням фібрину, починають розвиватися ще на етапі імплантації заплідненої яйцеклітини, інвазії трофобласта, формування плаценти, важливо ще до запліднення проводити профілактику можливих більш пізніх ускладнень.

Наш досвід свідчить, що патогенетично обґрунтована профілактика дозволяє в усіх випад-

ках запобігти рецидивам тромбозів і в більшості пацієнток (92–96 %) значно покращити результати вагітності. При цьому вірогідно кращими є наслідки у пацієнток, які одержують протитромботичну профілактику клексаном із ранніх термінів вагітності та у фертильному циклі (таблиця).

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. Н., Венцовский Б. М., Сенчук А. Я. Гестозы беременных. — М., 2004. — С. 56-64.
2. Линников В. И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 11-12, 18-19.
3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и протитромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003. — С. 204-207, 264-268.
4. Серов В. Н., Маркин С. А., Лубнин А. Ю. Эклампсия. — М.: Медицина, 2002. — С. 48-52.
5. Сидорова И. С. Поздний гестоз. — М., 1996. — С. 201-202.
6. Dekker G. A., Sibai B. M. Etiology and pathophysiology of preeclampsia: current concepts. AJOG Review // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 1359-1375.
7. Dekker G. A., van Geijn H. P. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives // J. Perinat. Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 99-117.

УДК 575.113+611.311+612.112.91+616.314.17-008.1

Н. І. Кукурудз

ВИВЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕНОМУ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

УДК 575.113+611.311+612.112.91+616.314.17-008.1

Н. И. Кукурудз

ИЗУЧЕНИЕ КОРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНОМА ЭПИТЕЛИОЦИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

Проведено изучение корреляционных связей между показателями функционального состояния генома эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта и нейтрофильных гранулоцитов крови 124 больных генерализованным пародонтитом. Доказаны подобные тенденции в формировании взаимосвязей между разными этапами реализации биологической информации независимо от типа клеток. Неинвазивное исследование функционального состояния генома эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта может быть использовано как скрининг-тест тяжести течения и эффективности лечения генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, функциональное состояние генома, цитологические показатели, нейтрофильные гранулоциты крови, корреляционные связи.