

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА ПРИ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМАХ У ЖЕНЩИН ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА

Ганчар Е. П.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Концепция больших акушерских синдромов (БАС), сформулированная Roberto Romero в 1996 г., объединяет такие осложнения, как преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), антенатальная гибель плода (АГП), преждевременные роды, рассматривая их как проявления единого многофакторного процесса. Ключевым механизмом БАС являются нарушения плацентации – недостаточная инвазия трофобласта, дефект ремоделирования спиральных артерий, плацентарная ишемия и эндотелиальная дисфункция [1]. Эти изменения сопровождаются локальной гиперкоагуляцией, микротромбозами и дисбалансом между коагуляцией и фибринолизом, что приводит к стойкой плацентарной недостаточности. Значимую роль играют наследственные полиморфизмы генов гемостаза, определяющие предрасположенность к тромбофилии, гипофибринолизу и сосудистым нарушениям. К числу наиболее изученных генов, связанных с регуляцией гемостаза и сосудистого тонуса, относятся F2 (G20210A), F5 (G1691A, мутация Лейдена), F13A1 (Val34Leu), PAI-1 (4G/5G) и ACE (Alu Ins/Del) [2]. Их распределение в популяции отличается выраженными региональными и этногенетическими особенностями, что делает актуальным исследование генетической структуры именно локальных групп населения.

Цель – оценить ассоциации полиморфизмов генов гемостаза (F2 G20210A, F5 G1691A, F13A1 Val34Leu, PAI-1 4G/5G, ACE Alu Ins/Del) с развитием больших акушерских синдромов (ПЭ, ЗРП, АГП) у женщин Гродненского региона.

Методы исследования. Исследование выполнено в проспективном дизайне «случай–контроль» и включало 100 беременных женщин. Основную группу (n=72) составили пациентки с осложнённым течением беременности: с преэклампсией – 22 женщины, с задержкой роста плода – 38 женщин, с антенатальной гибелью плода – 12 женщин. Контрольную группу (n=28)

представляли женщины с физиологически протекавшей беременностью. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом амплифицированных фрагментов.

Результаты и их обсуждение. Полиморфизмы F2 G20210A и F5 G1691A характеризовались низкой частотой в исследуемой популяции. Гетерозиготный вариант F2 G/A выявлен лишь у 6,94% пациенток основной группы и отсутствовал в контроле; аналогично, мутация Лейдена обнаружена только у двух женщин с ПЭ (9,09%). Статистически значимых различий между обследованными группами получено не было, что указывает на низкую распространённость тромбофильных вариантов F2 и F5 в Гродненском регионе и их ограниченную роль в формировании БАС.

Наиболее выраженные различия зафиксированы при изучении полиморфизма F13A1 (Val34Leu). Частота мутантного гомозиготного генотипа Leu/Leu в основной группе составила 29,17%, тогда как среди женщин контроля – лишь 3,57%. Особенно примечательно, что у пациенток с антенатальной гибелью плода этот показатель достигал 58,33%, демонстрируя высокую статистическую значимость. Эти данные подчёркивают возможную связь генотипа Leu/Leu с нарушением структуры и стабильности фибринового сгустка, микротромбозами межворсинчатого пространства и критическим снижением плацентарной перфузии.

Полиморфизм PAI-1 (4G/5G), регулирующий активность фибринолиза, также показал определённые ассоциации с осложнённым течением беременности. Гетерозиготный вариант 5G/4G был наиболее распространён во всех группах, однако именно гомозиготный генотип 4G/4G, связанный с повышенной экспрессией ингибитора активатора плазминогена и снижением фибринолитической активности, чаще выявлялся у пациенток основной группы (27,78% против 7,14% в контроле). Особенно значимо его увеличение среди женщин с ЗРП (31,58%), что подтверждает роль сниженного фибринолиза в патогенезе фетоплацентарной недостаточности.

Полиморфизм ACE (Alu Ins/Del) продемонстрировал наиболее выраженную ассоциацию с БАС среди всех исследуемых генов. Частота «нормального» генотипа I/I была существенно ниже у женщин с осложнённой беременностью (15,28%) по сравнению с контролем (57,14%). Наиболее низкие значения выявлены при ПЭ (4,55%), что подчёркивает возможную протективную роль аллеля I в отношении нарушений плацентарной перфузии. В то же время гомозиготный по делеции вариант D/D встречался у 37,5% пациенток основной группы и лишь у 3,57% в контроле. Особенно высока его частота при ПЭ (54,55%), что согласуется с ролью ангиотензин-II-зависимых механизмов вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и протромботических реакций в патогенезе этого синдрома. Значимые различия генотипа D/D выявлены также при ЗРП и АГП, что подтверждает универсальность негативного влияния делеционного аллеля на плацентарный кровоток.

Выводы.

1. Полиморфизмы F2 G20210A и F5 G1691A встречаются у женщин Гродненского региона редко и не демонстрируют значимых ассоциаций с БАС, что ограничивает их предиктивную ценность в данной популяции.

2. Генотип F13A1 Leu/Leu достоверно связан с осложнённым течением беременности, особенно с антенатальной гибелью плода, что позволяет рассматривать его как потенциальный молекулярный маркёр высокого риска АГП.

3. Гомозиготный генотип PAI-1 4G/4G чаще обнаруживается при ЗРП, подтверждая роль нарушенного фибринолиза в патогенезе хронической плацентарной недостаточности.

4. Полиморфизм ACE Alu Ins/Del, особенно генотип D/D, ассоциирован с повышенным риском ПЭ, ЗРП и АГП, тогда как генотип I/I проявляет признаки протективного.

5. Полиморфизмы F13A1, PAI-1 и ACE представляют клиническую ценность как элементы расширенной панели генетического скрининга для женщин высокого акушерского риска.

6. Полученные данные подчёркивают значимость регионально ориентированных исследований и необходимость учёта этногенетических особенностей Гродненского региона при формировании локальных программ профилактики и ведения осложнённой беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996 / R. Romero // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 636-639.

2. Ковалев, В. В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология / В. В. Ковалев, Е. В. Кудрявцева // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 26-32.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ У ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО РИСКА

Ганчар Е. П.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Большие акушерские синдромы (БАС) – преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), плацентарная недостаточность и ранние репродуктивные потери – являются многофакторными осложнениями беременности, возникающими вследствие нарушений трофобластической инвазии, ангиогенеза, иммунного и гемостатического баланса. Основой