

УДК 618.3-008.6:616-097:543.635.4:618.5

© К. В. Воронін, Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко, 2012.

ВПЛИВ МУТАЦІЇ ГЕНУ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА ВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

К. В. Воронін, Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко*

*Кафедра акушерства та гінекології (зав. – професор В. О. Потапов), Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; КЗ «*Дніпропетровський центр первинної медико-санітарної допомоги №3», м. Дніпропетровськ.*

EFFECT OF METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE MUTATION AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PREGNANCY BEARING

K. V. Voronin, T. A. Loskutova, N. V. Davidenko

SUMMARY

The work is devoted to the determination of MTHFR gene polymorphism and homocysteine level in pregnant women with miscarriage. It was found that in the study group favorable homozygous genotype was significantly less 23,5%, whereas in the control group – 76,5%. The frequency of heterozygotes in pregnant women with pregnancy loss is almost 1,5 times higher than in the control group. A pathological homozygous variant mutations occurred in 33,0% of the study group and 16,0% in the control group. Homocysteine level in pregnant women with miscarriage was significantly higher than in the control group (12,8±3,2 mmol/l vs. 6,4±1,4 mmol/l). The frequency of hyperhomocysteinemia in the experimental group was significantly higher than in the control group (33,0% vs 4,0%). It was found that polymorphisms in the gene MTHFR is an unfavorable background for pregnancy and plays a role in the development of obstetric complications. These results suggest that the identification of hyperhomocysteinemia in pregnancy is prognostically important, and allows to prevent complications, reduce perinatal morbidity and mortality.

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

К. В. Воронин, Т. А. Лоскутова, Н. В. Давиденко*

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена определению полиморфизма гена MTHFR и уровня гомоцистеина у беременных с невынашиванием. Было обнаружено, что в исследуемой группе достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 23,5%, тогда как в контрольной группе – у 76,5%. Частота гетерозигот у беременных с невынашиванием беременности почти в 1,5 раза выше показателей в контрольной группе. Патологический гомозиготный вариант мутации имел место в 33,0% случаев исследовательской группы и 16,0% – в группе контроля. Уровень гомоцистеина у беременных с невынашиванием достоверно превышал этот показатель в группе контроля (12,8±3,2 мкмоль/л против 6,4±1,4 мкмоль/л). Частота гипергомоцистеинемии в опытной группе была достоверно выше, чем в группе контроля (33,0% против 4,0%). Установлено, что полиморфизм в гене MTHFR является неблагоприятным фоном для вынашивания беременности и играет определенную роль в развитии акушерских осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выявление гипергомоцистеинемии при беременности является прогностически важным и позволяет в дальнейшем у этих пациенток проводить профилактику осложнений, снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Ключові слова: вагітність, невиношування, мутація MTHFR, гіпергомоцистеїнемія.

Серед важливих проблем практичного акушерства одне з перших місць займає невиношування вагітності, частота якого складає 10,0-25,0% і, що особливо занепокоює, відсутня тенденція до її зниження [7]. Великий відсоток втрат бажаних вагітностей обумовлює не тільки медичну, а й соціальну значущість проблеми невиношування вагітності. Особливого значення для нашої країни ця проблема набула в умовах зниженої народжуваності та щорічного зменшення чисельності населення країни [5, 7].

Науковий інтерес до проблеми зростає у зв'язку з появою нових діагностичних можливостей, які дозволяють деталізувати етіологічні фактори і по-новому підійти до визначення патогенетичних механізмів невиношування вагітності, невстановлений генез яких в її структурі складає 25,0-57,0% [6].

В останні роки велика увага приділяється первинним (генетичним) дефектам гемостазу, які обумовлюють схильність до тромбоутворення і є самостійним фактором ризику розвитку тромбозів, так званими генетично детермінованими форма-

ми тромбофілії. Серед множини первинних форм тромбофілій важлива роль належить мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) – ключового ферменту фолатного циклу. Фермент каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилентетрагідрофолат. Останній являється активною формою фолієвої кислоти, необхідної для утворення метіоніну з гомоцистеїну і далі S-аденозилметіоніну, який відіграє ключову роль в процесі метилування ДНК. Дефіцит MTHFR сприяє не тільки тератогенній, а й мутагенній дії на плід. При цьому відбувається інактивація багатьох клітинних генів. Амінокислота гомоцистеїн є проміжним продуктом процесу синтезу метіоніну. Порушення ферменту MTHFR призводить до надлишкового накопичення гомоцистеїну в плазмі крові – гіпергомоцистеїнемії. Ген MTHFR локалізований на хромосомі 1p36.3. Відомо близько двох десятків мутацій цього гену, які порушують функції ферменту. Найбільш вивченою мутацією є варіант, в якій нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений тимідином (T), що призводить до заміни амінокислотного залишку аланіна на залишок валіна (позиція 222) в сайті зв'язування фолата. Такий поліморфізм MTHFR позначається як мутація C677T [4, 7]. Гіпергомоцистеїнемія являється незалежним фактором ризику атеротромбозу та атеросклерозу. В процесі метаболізму гомоцистеїна важливу роль відіграють вітаміни B₆, B₁₂ та фолієва кислота. При вагітності концентрація гомоцистеїна в нормі знижується приблизно на 50,0% від допустимого рівня в період між першим та другим триместрами вагітності і повертається до норми на 2-4 день післяпологового періоду [1].

Прояв захворювання у носіїв гематологічних тромбофілічних генетичних мутацій у великій мірі залежить від віку, факторів навколишнього середовища і наявності інших мутацій. Носії алелі, що призводить до тромбофілії, можуть не мати жодної клінічної симптоматики захворювання до появи зовнішніх провокуючих факторів [4]. До останніх належать: вагітність, післяпологовий період, іммобілізація, хірургічне втручання, травма, пухлини, прийом гормональних препаратів з метою контрацепції або замісної терапії.

Метою роботи є оцінка значущості первинних факторів поліморфізму гену MTHFR та гіпергомоцистеїнемії в виношуванні вагітності, а також у розвитку різних акушерських ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 51 вагітна у першому, другому та третьому триместрах вагітності. Вагітні були поділені на дві клінічні групи. І групу дослідження склали 23 вагітних з синдромом звичної втрати плода. Клінічними критеріями для постановки діагнозу синдрому втрати плода служили один та більше

мимовільних викиднів при терміні гестації 10 тижнів та більше (завмерла вагітність включно); мертвонародження, рання неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, преєклампсії чи плацентарної недостатності, три та більше мимовільних викиднів на преємбріонічній або ранній ембріонічній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні та гормональні причини невиношування. Контрольну групу склали 28 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності й необтяжливим акушерським анамнезом.

Діагностика поліморфізмів в геномі людини виконувалась методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією (виділення ДНК з лейкоцитів крові «ДНК-експрес», Літех, Росія). Визначення рівня гомоцистеїну проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням тест-системи Axis Shield Diagnostics Ltd. Матеріалом для дослідження гомоцистеїну служила венозна кров. Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері з використанням стандартних програм Windows, Microsoft Excel 2007 і Graph Pad Prism 5 for Windows. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні, що склали групу дослідження, були старшими ($30,6 \pm 1,0$) за віком у порівнянні з контрольною групою ($27,1 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Це пов'язано з тим, що дана вагітність настала після кількох невдалих вагітностей та лікування безпліддя. Так, у групі дослідження в середньому дана вагітність була третьою (коливалась від другої до чотирнадцятої), але очікувані пологи були першими у 78,3%. В контрольній групі, навпаки, дана вагітність, в середньому, була першою, а очікувані пологи були першими у 78,3% жінок. Структура СВП була наступною: ранні преємбріонічні втрати в анамнезі – 49,0%; ранні мимовільні викидні – 82,0%; пізні мимовільні викидні – 43,0%; передчасні пологи – 9,0%; преєклампсія – 4,3%.

Гінекологічний анамнез був ускладнений запальними захворюваннями в 74,0% випадків, безпліддям – 22,0%, лейоміомою тіла матки – 17,0%. Аналіз соматичної патології показав, що 56,0% мали патологію щитоподібної залози, 21,0% – нейроциркуляторну дистонію за гіпертензивним типом, 17,0% – мали метаболічні порушення, 13,0% – варикозну хворобу нижніх кінцівок.

Пацієнтки дослідної групи частіше мали обтяжений спадковий анамнез: з гіпертонічної хвороби – 39,0% (K=25%), захворювань серця – 39,0% (K=21%), цукрового діабету – 30,4% (K=10,7%), серцево-судинних катастроф (інсульти, інфаркти) – 13,0% (K=7,1%), варикозної хвороби нижніх кінцівок

– 35,0%, що підтверджує спадкову схильність до патології ендотелію і системи гемостазу у вагітних дослідної групи, яка може проявлятися при вагітності акушерськими ускладненнями.

Аналіз частот мутацій ферменту МТНFR показав, що вони були по-різному розподілені за типом в групах дослідження. При вивченні частоти було виявлено, що в дослідній групі достовірно рідше зустрічався сприятливий гомозиготний генотип – 23,5%, тоді як в контрольній групі – 76,5%. Частота гетерозигот в основній групі складала 52,0%, що майже в 1,5 рази вище показників в контрольній групі – 28,0%. Патологічний гомозиготний варіант мутації мав місце в 33,0% випадків дослідної групи і 16,0% – в групі контролю.

При вивченні рівня гомоцистеїну було виявлено, що в дослідній групі середній рівень достовірно перевищував цей показник в групі контролю ($12,8 \pm 3,2$ мкмоль супроти $6,4 \pm 1,4$ мкмоль, $p < 0,0001$). Частота гіпергомоцистеїнемії (рівень вище 10 мкмоль) в дослідній групі була достовірно вище, ніж в групі контролю (33,0% супроти 4,0%, $p < 0,0001$). В нашому дослідженні відсоток оптимальних (нормальних) значень рівня гомоцистеїна в контрольній групі у жінок з благополучним акушерським анамнезом складав 76,0%, в той час як в дослідній групі пацієток з невиношуванням – всього 14,0%.

Аналіз перебігу даної вагітності в дослідній групі показав, що загроза зриву вагітності мала місце в 91,0% випадків, у 13,0% вагітність перервалася в термінах до 12 тижнів, 4,3% мали мимовільний викидень, у 19,4% вагітність закінчилась передчасними пологами, серед яких у 40,0% – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, у 20,0% – прееклампсія середнього ступеню тяжкості, у 40,0% – передчасний розрив плодових оболонок. Блювота вагітних була відмічена у 39,0%, а у 52,0% перебіг ускладнився гестаційною анемією.

В групі контролю вагітність доносили всі жінки, загрозу зриву мали 22,0%, в одному випадку було діагностовано затримку внутрішньоутробного розвитку плода, в 44,0% перебіг ускладнився гестаційною анемією, в 19,5% – гестаційними набряками.

ВИСНОВКИ

На основі отриманих даних можливо припустити, що поліморфізм в гені МТНFR являється несприятливим фоном для виношування вагітності і

відіграє певну роль в розвитку акушерських ускладнень. Отримані результати свідчать про те, що виявлення гіпергомоцистеїнемії при вагітності являється прогностично важливим, так як дозволяє в подальшому у цих пацієток проводити профілактику ускладнень, знизити перинатальну захворюваність та смертність. За результатами наших досліджень, що узгоджується з даними інших авторів, протромботичний потенціал гіпергомоцистеїнемії реалізується шляхом токсичного впливу на судинну стінку та активації як тромбоцитарної, так і коагуляційної ланки гемостазу [2, 3]. Таким чином, у вагітних з невиношуванням частіше визначаються патологічні генотипи (гетерозиготний та гомозиготний) по МТНFR і, як наслідок, високий рівень гомоцистеїну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жук С. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 5. – С. 14.
2. Калашникова Е. А. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции / Е. А. Калашникова, С. Н. Кокаровцева // *Весн. акуш. и гинек.* – 2007. – № 7. – С. 15–22.
3. Макацария А. Д. Профилактика повторных осложненной беременности в условиях тромбофилии : руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М. : Триада, 2008. – 152 с.
4. Мондоева С. С. Особенности патогенетической профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией / С. С. Мондоева // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. – 2010. – № 2. – С. 7–13.
5. Мондоева С. С. Тромбофилия и потеря беременности / С. С. Мондоева, Г. А. Суханова, Н. М. Подзолкова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2009. – № 3. – С. 21–28.
6. Серова О. Ф. Новые аспекты генеза ранних репродуктивных потерь / О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, С. Ю. Марченко // *Журнал акушерство и гинекология-инфо*. – 2011. – № 4. – С. 11–16.
7. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – М. : Триада, 2002. – 304 с.