

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

90 лет



5 / 2012

■ Сидорова И.С., Курцер М.А.,
Никитина Н.А., Рзаева А.А. Роль
плода в развитии преклампсии

■ Кирющенков П.А.,
Ходжаева З.С., Тетруашвили Н.К.,
Донников А.Е., Белоусов Д.М.,
Андалома Е.В., Тамбовцева М.А.
Значение полиморфизма гена
ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при
отслойках хориона и плаценты на
ранних сроках беременности

Scientifically-practical magazine AND
**OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY**

■ Sidorova I.S., Kurtser M.A.,
Nikitina N.A., Rzayeva A.A. Role
of the fetus in the development of
preeclampsia

■ Kiryushchenkov P.A.,
Khodzhayeva Z.S., Tetruashvili N.K.,
Donnikov A.E., Belousov D.M.,
Andamova E.V., Tambovtseva M.A.
Significance of plasminogen
activator inhibitor type 1 gene
(SERPINE1: 5G>4G) polymorphism in
chorionic detachment and placental
abruption in early
pregnancy

© Коллектив авторов, 2012

П.А. КИРЮЩЕНКОВ, З.С. ХОДЖАЕВА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ,
А.Е. ДОННИКОВ, Д.М. БЕЛОУСОВ, Е.В. АНДАМОВА, М.А. ТАМБОВЦЕВА

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА I ТИПА (SERPINE1: 5G>4G) ПРИ ОТСЛОЙКАХ ХОРИОНА И ПЛАЦЕНТЫ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования. Оценка значения аллельных вариантов полиморфизма гена SERPINE1 (PAI-1) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности.

Материал и методы. Основная группа — 67 женщин с синдромом привычной потери беременности на ранних сроках беременности. Контрольная группа — 53 здоровых первобеременных женщин. Определение полиморфизма SERPINE1: 5G>4G проводили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), используя коммерческие тест-системы (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Ультразвуковое исследование осуществляли с использованием цифрового 512 канального сканера Siemens SonoLine Elegra, Германия.

Результаты. Средние сроки выявления ретрохориальных гематом составляли $8,3 \pm 0,4$ нед, ретроамниотических — $12,1 \pm 0,5$ нед. Показана ассоциация преждевременной отслойки хориона и плаценты с количеством аллелей 4G гена SERPINE1 (PAI-1) в генотипе пациентки. При генотипе 4G/4G отслойки встречаются в 1,5 раза чаще, чем при генотипе 5G/4G. Применение селективных антрафбринолитиков в сочетании с антиагрегантами и/или низкомолекулярными гепаринами улучшает исходы беременности.

Заключение. Аллель 4G полиморфизма гена SERPINE1 (PAI-1): 5G>4G ассоциирован с развитием отслойки хориона и плаценты в ранние сроки беременности. При этом, при генотипе 4G/4G отслойки встречаются в 1,5 раза чаще, чем при генотипе 5G/4G.

Ключевые слова: ранние сроки беременности, ингибитор активатора плазминогена I типа, отслойка хориона.

P.A. KIRYUSHCHENKOV, Z.S. KHODZHAYEVA, N.K. TETRUASHVILI,
A.E. DONNIKOV, D.M. BELOUSOV, E.V. ANDAMOVA, M.A. TAMBOVTSEVA

SIGNIFICANCE OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR TYPE 1 GENE (SERPINE1: 5G>4G) POLYMORPHISM IN CHORIONIC DETACHMENT AND PLACENTAL ABRUPTION IN EARLY PREGNANCY

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Objective. To estimate the significance of allelic variants of SERPINE1 (PAI-1) gene polymorphism in chorionic detachment and placental abruption in early pregnancy.

Subjects and methods. A study group consisted of 67 women with recurrent miscarriage in early pregnancy. A control group included 53 healthy primigravidas. SERPINE1: 5G>4G gene polymorphism was determined using the method of adjacent probes with commercial test systems (ООО «НПО ДНК-Технология», Russia). Ultrasound study was made employing a 512-channel digital scanner (Siemens SonoLine Elegra, Germany).

Results. The average detection time for retrochorial and retroamniotic hematomas was 8.3 ± 0.4 and 12.1 ± 0.5 weeks, respectively. Premature detachment of the chorion and placenta was shown to be associated with the number of 4G alleles of the SERPINE1 (PAI-1) gene in the genotype of a patient. In the 4G/4G genotype, the detachments are 1.5 times more common than those in the 5G/4G genotype. The use of selective antifibrinolytics in combination with antiaggregants and/or low-molecular-weight heparins improves pregnancy outcomes.

Conclusion. The 4G allele of the SERPINE1 (PAI-1) gene polymorphism is associated with the development of chorionic and placental detachments in early pregnancy. Moreover, in the 4G/4G genotype, the detachments are 1.5 times more frequently encountered than those in the 5G/4G genotype.

Key words: early pregnancy periods, plasminogen activator inhibitor type 1, chorionic detachment.

Отслоика хориона и плаценты на ранних сроках беременности в общей популяции составляет 3%, у женщин с привычной потерей беременности может достигать 10–15% [3].

Наличие отслоек сопровождается наружным кровотечением в 71%, бессимптомным течением – в 29% случаев. Если не происходит гибели эмбриона (плода), то в дальнейшем возможно развитие плацентарной недостаточности – в 24% случаев, преждевременных родов – в 16–19%, преэкламсии – в 8%, задержки развития плода – в 7%, дистресс-синдрома у новорожденного – в 19%. Частота кесарева сечения у данного контингента беременных составляет 27% [2].

Существенное значение в процессе инвазии цитотрофобlastа играет соотношение фибринолитических и антифибринолитических компонентов системы гемостаза на уровне эндометрия. Процесс регуляции фибринолиза зависит, в первую очередь, от активности активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-PA и u-PA) и от уровня синтеза и секреции ингибиторов активации плазминогена (PAI-1 и PAI-2) [1, 5].

PAI-1 ответственен не только за повышение депозиции фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока, ему принадлежит также важная роль в снижении степени инвазии трофобlastа в ранние сроки беременности. Имеется также связь между ранними преэмбриональными потерями и уровнем активности PAI-1, что в основном ассоциируется с дефектами имплантации [4].

При подготовке к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, t-PA, u-PA и других протеаз, необходимых для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. В условиях гипofiбринолиза, в частности связанных с полиморфизмом генов PAI-1, происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринобразования при имплантации. При этом протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится недостаточно для разрушения экстрацеллюлярного матрикса и адекватного внедрения в эндометрий. В связи с этим происходит образование ретрохориальных отслоек в середине I триместра [2].

Для корреспонденции:

Кирющенков Петр Александрович, доктор медицинских наук, руководитель группы клинической гемостазиологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 117216, Россия, Москва, ул. Куликовская, д. 7, кв. 371. Тел. 8 (495) 711-75-36. E-mail: masha-kir@mail.ru

Ходжаева Зульфия Сагдулаевна, профессор, доктор медицинских наук, руководитель I-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 121096, Россия, Москва, ул. Вас. Кожиной, д. 14, кор. 6, кв. 65. Дом. тел. 8-499-145-44-96. Телефон: 8 (916) 407-75-67. E-mail: zhodjaeva@mail.ru

Тетруашвили Нана Кафтласовна, доктор медицинских наук, руководитель 2-го отделения акушерской патологии беременности ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 117630, Россия, Москва, ул. Воронцовские пруды, д. 7, кв. 192. Телефон: 8 (495) 936-37-33, (8-916) 600-30-15. E-mail: tetruly@mail.ru

Донников Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 129337, Россия, Москва, ул. Федоскинская, д. 1, кв. 115. Телефон: 8 (499) 183-73-20. E-mail: donnikov@mdl-lab.ru

Белоусов Дмитрий Михайлович, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 119602, Россия, Москва, ул. Никулинская, д. 6, корп. 1, кв. 48. Телефон: 506-51-46. E-mail: slides@narod.ru

Андаломова Елена Викторовна, научный сотрудник группы клинической гемостазиологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 115533, Россия, Москва, ул. Нагатинская наб., д. 22, корп. 2, кв. 80. Тел. 8 (499) 617-30-34; (8-926) 620-39-60. E-mail: elena_doctor@mail.ru

Тамбовцева Маргарита Александровна, младший научный сотрудник группы клинической гемостазиологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 142452, Московская обл., Ногинский р-он, п. Зеленый, д. 3, кв. 54. Тел. (8-926) 686-31-17. E-mail: tambovtsevamr@mail.ru

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), кодируемый геном SERPINE1, образуется в клетках эндотелия, гепатоцитах, а также в неактивной форме может высвобождаться из тромбоцитов. Концентрация PAI-1 зависит как от внешних (уровень триглицеридов [9], курение [10]), так и внутренних (генетических) факторов. Известен полиморфизм в промоторной области гена SERPINE1, изменяющий активность гена. Различия в фенотипических проявлениях аллельных вариантов обусловлены тем, что при варианте 5G с промотором гена может связываться как активатор, так и рецессор, а при варианте 4G – только активатор. В результате при варианте 5G ген легко включается и легко выключается, а при варианте 4G – легко включается, но плохо выключается [7, 8]. Таким образом, полиморфный вариант 4G сопровождается хронически повышенной экспрессией гена и повышением уровня PAI-1 в крови [10]. В результате снижается активность фибринолитической системы.

Согласно литературным источникам, полиморфизм гена SERPINE1 (PAI-1) играет существенную роль в генезе репродуктивных потерь, в развитии плацентарной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В то же время отсутствуют данные о роли данного полиморфизма в генезе преждевременной отслойки плаценты или хориона.

Целью исследования являлась оценка роли полиморфизма гена SERPINE1 (PAI-1) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности.

Материал и методы исследования

Основную группу составили 67 беременных женщин с синдромом привычной потери плода на ранних сроках.

Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, наличие иммунологических нарушений и инфекционных состояний, гипергомоцистениемия, полиморфизм генов V и II факторов.

Контрольную группу составили 53 здоровые первовеременные женщины. Помимо оценки клинико-анамнестических данных проводили динамическое ультразвуковое исследование с использованием

цифрового 512-канального сканера Siemens SonoLine Elegria (Германия) с абдоминальным (3,5 МГц) и полостным (6,5 МГц) мультичастотными датчиками. Оценивали размеры эмбриона (плода), расположение и особенности строения хориона (плаценты) в соответствии со сроком беременности. При оценке гематом определяли их характер (ретрохориальные, ретроамниотические), объемные размеры, стадии развития.

ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови с помощью системы выделения «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Полученные образцы ДНК до типирования хранили при -20 °C. Концентрация ДНК, определенная на ДНК-минифлуориметре (Hoefer, США), составляла в среднем 50–100 мкг/мл.

Определение генного полиморфизма проводили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), используя коммерческие тест-системы (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Кроме того, у женщин основной группы применяли бактериологические методы (бактериологический посев из цервикального канала, диагностика урогенитальных инфекций методом полимеразной цепной реакции), гормональные, иммунологические (субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, определение уровня антифосфолипидных антител и антител к хорионическому гонадотропину человека, молекулярно-биологические (HLA II класса), гемостазиологические методы.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст беременных основной группы составил 31,5±0,9 года. Возраст менархе – 13,4±0,4 года. Менструальная функция: через 29,7±0,4 дня по 5,4±0,2 дня. Паритет составлял от 2 до 4 беременностей, при этом привычная потеря беременности в 30% случаев отмечалась в сроки 7,1±0,6 недели. Роды в анамнезе отмечены у 19 женщин, из них перинатальные потери отмечались у 11. Средний возраст женщин контрольной группы составил 26,7±1,2 года.

У женщин основной группы из соматических заболеваний обращала на себя внимание высокая частота хронического тонзиллита (42,8%), заболеваний мочевыводящих путей (20,0%), желудочно-кишечного тракта (19,3%), сердечно-сосудистой системы (13,3%).

По данным ультразвукового исследования, средние сроки выявления ретрохориальных гематом составляли 8,3±0,4 нед, средняя длительность динамического наблюдения – 2,5±0,2 нед, при этом в процессе лечения объем гематом уменьшился с 1,32±0,25 до 1,16±0,33 см² ($p>0,05$). Средние сроки выявления ретроамниотических гематом составляли 12,1±0,5 нед, средняя длительность наблюдения – 2,7±0,3 нед, при этом объем гематом уменьшился с 17,7±6,0 до 10,0±3,7 см² ($p>0,05$). Сравнительный анализ показал более позднее возникновение ретроамниотических гематом по сравнению с ретрохо-

риальными на 3–6 нед ($p<0,01$). Объем ретроамниотических гематом в момент их выявления и в конце лечения был значительно больше ретрохориальных ($p<0,01$). Это подтверждает высказанное ранее положение о различном происхождении гематом, в том числе приоритетное значение бактериально-вирусной инфекции в патогенезе ретроамниотических гематом [2].

Кроме того, при ретрохориальных гематомах гипоплазия хориона встречалась в 4 раза чаще, чем при ретроамниотических ($p<0,01$), а также несколько чаще отмечалось низкое расположение и предлежание плаценты.

Для решения вопроса о влиянии 4G аллели на образование ретрохориальных/ретроамниотических гематом были рассчитаны частоты образования отслоек в зависимости от генотипа.

Анализ распределения аллельных вариантов полиморфизма гена SERPINE1 (PAI-1) показал, что отслойки хориона и плаценты чаще встречались среди носительниц аллеля 4G чем при генотипе 5G/5G. Данные представлены в табл. 1.

При этом следует отметить, что вероятность развития гематом имела выраженную зависимость от количества аллелей 4G (табл. 2). При генотипе 4G/4G отслойки встречались в 1,5 раза чаще, чем при генотипе 5G/4G ($p<0,05$).

Отношение шансов (ОШ) образования отслоек при носительстве аллеля 4G при гетерозиготном генотипе исследованного полиморфизма (4G/5G) равнялось 4,04 (1,06–15,34, $p=0,062$). При гомозиготном генотипе (4G/4G) ОШ равнялось 7,4 (1,5136,33, $p=0,026$).

Частота образования ретрохориальных/ретроамниотических гематом «дозозависима» от аллели 4G ($p<0,05$, коэффициент достоверности аппроксимации $R^2=0,98$),

По имеющимся литературным данным, подходы к терапии при наличии патологии хориона носят в основном рекомендательный характер. При наличии гематом предлагается использовать препараты прогестеронового ряда, антиагреганты, антикоагулянты, препараты, улучшающие тканевой метаболизм. Отмечается высокая эффективность указанной терапии, которая выражается в уменьшении размеров и организации гематом в течение 1–1,5 нед, нормализации кровотока в спиральных артериолах и межворсинчатом пространстве [3, 4].

Таблица 1. Частота встречаемости ретрохориальных/ретроамниотических гематом в зависимости от полиморфизма гена PAI-1: -675 5G>4G (аутосомно-домinantная модель)

Симптом	Генотипы полиморфизма гена PAI-1	
	4G/4G и 5G/4G (N=25)	5G/5G (N=42)
Наличие отслойки, n (%)	10 (40,0)*	5 (11,9)*
Отсутствие отслойки, n (%)	15 (60,0)	37 (88,1)

* – $p<0,05$

**Таблица 2. Частота ретрохориальных/
ретроамниотических гематом в зависимости
от полиморфизма гена PAI-1 (дозозависимая
модель)**

Симптом	Генотипы полиморфизма гена PAI-1		
	4G/4G (N=8)	4G/5G (N=17)	5G/5G (N=42)
Наличие отслойки, n (%)	4 (50,0)	6 (35,3)*	5 (11,9)
Отсутствие отслойки, n (%)	4 (50,0)	11 (64,7)	37 (71,15)

* - $p<0,05$, $R^2=0,98$

В соответствии с полученными нами ранее результатами, основополагающим при наличии гематом является назначение селективных антифибринолитиков (транексамовой кислоты) и по показаниям – антиагрегантов (дипиридамола) и антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов) [2]. В то же время показано, что эффект от введение транексамовой кислоты до и после обширных операций различается в зависимости от генотипа SERPINE1: 5G>4G [6].

Особенности течения беременности у женщин с отслойкой хориона (плаценты) в I триместре выражались в угрозе прерывания в 100% случаев, ранний токсикоз отмечался в 3,3%. Во II триместре угроза прерывания встречалась в 53,3%, отслойка плаценты – в 10,0%, анемия – в 6,7%, начальные признаки плацентарной недостаточности – в 13,3%. В III триместре угроза преждевременных родов – в 23,3% случаев, признаки плацентарной недостаточности – в 53,3%, анемия – в 13,3%, умеренная преэкламсия – в 10,0%.

При динамическом анализе показателей системы гемостаза на протяжении беременности развитие хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания отмечалось в 16,5% случаев.

Анализ исходов беременностей у женщин основной группы показал, что в 3 (4,5%) случаях отмечалась неразвивающаяся беременность в I триместре. Из 64 родивших преждевременные роды в сроках от 32 до 37 недель произошли у 21 (33,8%) женщины, своевременные роды – у 43 (66,2%). Путем операции кесарева сечения при доношенном сроке было родоразрешено 19 (29,7%) беременных, при недоношенном сроке – 16 (25,0%).

Масса тела новорожденных при своевременных родах составила 3491 ± 112 г, длина $51,1 \pm 0,6$ см. Признаки задержки роста плода среди доношенных имелись у 5 (11,6%) новорожденных. В удовлетворительном состоянии родились 32 (74,4%) ребенка, в состоянии гипоксии средней степени – 3 (7,0%).

Масса новорожденных при преждевременных родах составила $2457 \pm 351,5$ г, длина – $47,9 \pm 2,1$ см. С признаками задержки роста плода родились 4 (19,0%) ребенка, в удовлетворительном состоя-

нии родились 11 (52,4%) детей, в состоянии легкой гипоксии – 5 (23,8%), в состоянии гипоксии средней степени – 4 (19,0%), в тяжелой гипоксии – 1 (4,8%).

Таким образом, аллель 4G полиморфизма гена SERPINE1 (PAI-1) 5G>4G ассоциирован с развитием отслойки хориона и плаценты в ранние сроки беременности. При этом при генотипе 4G/4G отслойки встречаются в 1,5 раза чаще, чем при генотипе 5G/4G. При наличии в генотипе пациентки аллеля 4G указанного полиморфизма в случае отслойки хориона и плаценты, наряду с общепринятыми методами, рекомендуется использовать селективные антифибринолитики и противотромботическую терапию.

Литература

- Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Лякина Л.Т. и др. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор (PAI-I) в щитовидной фракции при заболеваниях щитовидной железы // Вестн. РАМН. – 2001. – С. 32–33.
- Кирющенков П.А., Белоусов Д.М., Александрина О.С. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 36–39.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. – М.: МИА, 2010. – С. 31–43; 380–413.
- Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: МИА, 2011. – С. 53–57; 635–656.
- Feng Q., Liu Y., Liu K. et al. Expression of urokinase, plasminogen activator inhibitors and urokinase receptor in pregnant rhesus monkey uterus during early placentation // Placenta. – 2000. – Vol. 21. – P. 184–193.
- Iribarren J. L., Jimenez J. J., Hernandez D. et al. Postoperative bleeding in cardiac surgery: the role of tranexamic acid in patients homozygous for the 5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108, N 4. – P. 596–602.
- Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, № 24. – P. 1792–1801.
- Ma Z., Paek D., Oh C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39, № 8. – P. 1136–1144.
- Panahloo A., Mohamed-Ali V., Lane A. et al. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene // Diabetes. – 1995. – Vol. 44, № 1. – P. 37–42.
- Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1661–1665.

Поступила 20.03.2012