

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ НА РАЗВИТИЕ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Д. П. Телицын, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,
И. И. Мордовина, А. Э. Каспарова, Л. А. Наумова*

Цель – выявить характер и частоту нарушений в системе гемостаза и полиморфизмов генов тромбофилии при ранней и поздней преэклампсии беременных. **Материалы и методы.** Обследовано 233 беременные женщины высокой группы риска плацентарной недостаточности и преэклампсии с выделением в исходе беременности 16 пациенток с развитием ранней ($n = 10$) и поздней преэклампсии ($n = 6$) и 17 условно здоровых пациенток. Исследованы отдельные параметры системы гемостаза, сосудистый эндотелиальный фактор роста (ВЭФР), плацентарный фактор роста (ПФР), отношение тромбоксан/простациклин, гены тромбофилии и дисфункции эндотелия. **Результаты.** В I триместре в группе беременных с преэклампсией отмечены высокий уровень тромбоксана в моче (1 058 (637–1 978) пг/мл, $p < 0,05$), растворимого рецептора васкулоэндотелиального и плацентарного факторов роста – 2 275,0 (2 273,0–2 551,0) пг/мл и 64,50 (58,0–80,0), пг/мл ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), статистически значимая частота носительства гена интегрин A2 (70 % случаев) и гена метаболизма фолатов (90 %), что требует продолжения углубленного изучения влияния генетических факторов, связанных с дефектами тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза, на патологическое формирование плаценты и последующие нарушения течения беременности.

Ключевые слова: плацентарные нарушения, преэклампсия, васкулоэндотелиальный и плацентарный факторы роста, интегрин A2, ген метаболизма фолатов, простациклин, тромбоксан.

INFLUENCE OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND POLYMORPHISM OF THROMBOPHILIA GENES ON DEVELOPMENT OF EARLY AND LATE PREECLAMPSIA

*D. P. Telitsyn, L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,
I. I. Mordovina, A. E. Kasparova, L. A. Naumova*

The goal is to identify the nature and frequency of disorders in the hemostasis system and polymorphisms of thrombophilia genes during early and late preeclampsia in pregnant women. **Materials and methods.** A total of 233 pregnant women of a high risk of placental insufficiency and preeclampsia are examined, distinguishing among them 16 patients with early ($n = 10$) and late ($n = 6$) development preeclampsia, and 17 conditionally healthy patients in the pregnancy outcome. Individual parameters of the homeostasis system, vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PGF), thromboxane/prostacyclin ratio, thrombophilia, and endothelium dysfunction are studied. **Results.** In the first trimester, in the group of pregnant women with preeclampsia are observed: a high level of thromboxane in the urine (1 058 (637–1 978) pg/ml, $p < 0.05$), soluble vascular endothelial and placental growth factors – 2 275.0 (2 273.0–2 551.0) pg/ml and 64.50 (58.0–80.0), pg/ml ($p < 0.01$ and $p < 0.05$), a statistically significant carrier state frequency of the integrin A2 gene (70 % of cases) and folate metabolism gene (90 %). This requires the continuation of an in-depth study of the influence of genetic factors associated with defects in thrombocytic and endothelial hemostasis on pathological formation of the placenta and subsequent violations during pregnancy.

Keywords: placental damages, preeclampsia, vascular endothelial and placental growth factors, integrin A2, folates metabolism gene, prostacyclin, thromboxane.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения проблемы развития плацентарных нарушений, ранней и поздней преэклампсии (ПЭ) определяется высоким уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности при этих состояниях, трудностями в оценке их степени тяжести, а также отсутствием четко разработанной концепции возникновения и развития данных осложнений при беременности.

Частота гипертензивных расстройств среди беременных в Российской Федерации составляет около 20 %. По данным Минздрава России в течение последнего десятилетия материнская смертность от отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств во время беременности, родов и в послеродовом периоде хотя и имеет тенденцию к снижению, остается высокой, и в структуре причин материнской смертности в 2017 г. она обусловила 11,7 % потерь. Тяжелая ПЭ уменьшает также шансы на здоровье и выживаемость детей, повышает их инвалидизацию. У женщин, перенесших ПЭ, часто формируются хроническая патология сердечно-сосудистой системы, почек и другие неинфекционные заболевания, у детей – признаки поражения центральной нервной системы, сердца, гипертензия, метаболические нарушения, а также увеличивается риск преждевременной смерти [1–2].

Несмотря на сформировавшиеся к настоящему времени представления об основных механизмах развития тяжелой ПЭ (нарушения инвазии трофобласта, патологический ангиогенез, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и воспаление), этиологические факторы и инициальные механизмы развития каскада патологических реакций до конца не ясны. Остается также открытым вопрос о последовательности патогенетических нарушений и факторах, определяющих тяжесть ПЭ. Все это определяет сложность выделения критериев формирования групп риска по развитию ПЭ, ее ранней диагностики и, следовательно, сложность разработки патогенетически обоснованной тактики лечебных и профилактических мероприятий [3].

В настоящее время особую роль в решении этой проблемы, вероятно, может сыграть оценка предрасположенности человека к развитию определенных заболеваний, являющаяся одним из направлений персонализированной медицины, позволяющей на основе генотипических и других особенностей конкретного человека осуществлять индивидуально разработанное лечение, профилактику и формирование парсипативности (заинтересованности пациента в собственном здоровье) [4–5]. С учетом сказанного, весьма показательна работа НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (Санкт-Петербург), где начаты и уже четверть века проводятся научные исследования по определению наследственной предрасположенности к ПЭ, невынашиванию, плацентарной недостаточности и другим осложнениям беременности [6].

При этом необходимо понимать, что развитие и распространение человека как биологического вида хотя во многом определено его геномикой, однако влияние внешних опосредованных факторов и условий проживания также отражается на его генетическом коде, вызывает повышенную частоту заболеваемости мультифакторной природы (МФП). Взаимное отягощение генетической предрасположенности, сопряженное с процессами адаптации у пришлых жительниц Среднего Приобья, к сожалению, приводит к увеличению доли беременных с хроническими со-

матическими заболеваниями, определяя достаточно универсальный набор неинфекционных заболеваний. В таких условиях отмечается увеличение тяжелой патологии беременности, в том числе и ПЭ, и развивается риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [7–8].

На сегодняшний день в качестве индукторов ПЭ рассматриваются генетические, алиментарные, метаболические и другие факторы, в частности инфекция, которая запускает каскад патологических изменений и приводит к снижению плацентарной перфузии [3]. При этом недостаточная инвазия трофобласта считается определяющей в патогенезе ПЭ [6, 9]. При физиологической беременности в первом триместре переход трофобласта от пролиферативного к инвазивному зависит от концентрации кислорода, которая снижается в направлении от децидуальной оболочки к плаценте. Обедненная кислородом среда индуцирует пролиферацию трофобластов, защищает трофобласт от окислительного стресса и обеспечивает увеличение ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального фактора роста (ВЭФР) и плацентарного фактора роста (ПФР), которые участвуют в развитии сосудистой сети плаценты и поддержании функции эндотелия [6].

Отмеченные выше индукторы ПЭ способствуют недостаточной инвазии трофобласта, нарушению ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции, изменению иммунореактивности, развитию гипоксии, дисфункции плаценты и проявлению синдрома ПЭ. Устойчивая гипоксическая среда при ПЭ создает порочный круг с высоким уровнем факторов, подавляющих инвазию трофобласта и приводящих к недостаточной плацентации с нарушением ремоделирования спиральных артерий и развитием гиперкоагуляции [9]. Ранняя ПЭ протекает более тяжело, чаще осложняется задержкой роста или антенатальной гибелью плода, преждевременными родами [10].

Многие исследователи считают, что к формированию ПЭ ведет сочетанное действие микробного фактора и таких причин, как генетическая предрасположенность, экстрагенитальные заболевания, алиментарные и метаболические нарушения [11]. При этом ключевым звеном патогенеза ранней ПЭ является развитие иммунологических нарушений, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, приводящих к плацентарной недостаточности [6].

На фоне системных проявлений ПЭ нарушается баланс между тромбоксаном и простаглицлином, которые являются основными локальными регуляторами тонуса микрососудов. Простаглицлин и тромбоксан синтезируются из метаболитов арахидоновой кислоты, простаглицлин синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками, тромбоксан – тромбоцитами. При беременности, осложнившейся ПЭ, отмечается нарушение баланса тромбоксан/простаглицлин в сторону тромбоксана с быстрым снижением уровня простаглицлина начиная с 13 недель беременности. Нарушение баланса в системе тромбоксан/простаглицлин ведет к развитию гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока с развитием клинических проявлений плацентарных нарушений (признаки гипоксии и задержки роста плода).

Несколько слов о системе гемостаза, нормальной беременности и ПЭ. Как и любой фактор, система гемостаза у человека имеет значительную изменчивость структурных (и функциональных) единиц. У всех фак-

торов, участвующих в тромбообразовании, есть гены, отвечающие за их синтез. В зависимости от интенсивности влияния исследуемого фактора на риск тромбообразования врожденные формы тромбофилии делятся на сильные, умеренные и мягкие [12]. Беременность является гиперкоагуляционным состоянием, что дает повышенный риск венозной тромбоэмболии и микроциркуляторных нарушений. При носительстве генов тромбофилии с высоким риском тромбообразования повышается риск венозных тромбоэмболий и тяжелых осложнений беременности [13]. В связи с этим включение в обследование пациенток с ранней и поздней ПЭ факторов свертывающей системы и генов тромбофилии, возможно, позволит при многофакторном анализе выявить предикторы плацентарных нарушений, ранней и поздней ПЭ.

По данным систематического обзора и метаанализа (> 25 млн случаев), проведенного Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG), у женщин с антифосфолипидным синдромом отмечен самый высокий риск развития ПЭ – 17,3 %; вклад предшествующей ПЭ составил 8,4 %, а хронической гипертонии – 5,1 %. Однако на сегодняшний день ни один тест точно не предсказывает развитие ПЭ. Предложенный для определения риска развития ПЭ многомерный анализ клинических и лабораторных данных: протеина, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), уровня растворимого рецептора для сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF) и показателя пульсационного индекса в маточной артерии – не был одобрен ACOG [14].

Таким образом, существует острая необходимость поиска маркеров точной диагностики возможного развития ПЭ для своевременной превенции.

Цель – выявить характер и частоту нарушений в системе гемостаза и полиморфизмов генов тромбофилии при ранней и поздней преэклампсии беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 26.06.2018 по 10.12.2018 на базе БУ ХМАО – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» проведено обследование 233 беременных женщин группы высокого риска по развитию плацентарной недостаточности и ПЭ.

Критериями включения в исследование были наличие у беременных в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза, хронической экстрагенитальной патологии (инфекции мочевыделительной системы, артериальная гипертензия, заболевания ринофарингиальной области и органов дыхания) и осложнений предыдущих беременностей – привычное невынашивание, ПЭ средней и тяжелой степени, антенатальные, интранатальные и неонатальные потери. К критериям исключения из исследования относились наличие ВИЧ-инфекции, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие.

По результатам обследования 16 пациенток с развитием ранней и поздней ПЭ составили 1-ю группу, 17 условно здоровых женщин с разрешившейся беременностью вошли во вторую группу. Среди пациенток 1-й группы с ПЭ у 10 женщин по срокам манифестации была диагностирована ранняя ПЭ (до 33-й недели беременности), у 6 женщин – поздняя ПЭ (после 34-й недели беременности).

У всех беременных высокого риска развития ПЭ при сроке беременности 10–12 недель были исследо-

ваны параметры гемостаза: протромбиновый индекс (ПТИ); фибриноген-А; международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Д-димеры (тромболайзер серии Компакт «Behnk Elektronik», Германия). При сроке беременности 10–12 недель и повторно при сроке 16–18 недель в моче исследованы васкулэндотелиальный фактор роста-А (ВЭФР-А), простаглицлин, тромбоксан (иммуноферментный анализ (ИФА). Плацентарный фактор роста (ПФР) и растворимый рецептор R1 васкулэндотелиального фактора роста (pВЭФР R1) определялись в крови в 10–12 недель с использованием количественного твердофазного ИФА типа «сэндвич». Изучение простаглицлина и тромбоксана в моче проводилось методом, основанным на ИФА. Для проведения ИФА использовался многофункциональный анализатор «Victor Delfia» и «Wallac Oy» (Финляндия).

Степень ремоделирования спиральных артерий и риск ПЭ оценивали косвенно – путем вычисления индекса резистентности (RI) маточной артерии при проведении доплерометрии с 18-й недели гестации.

Для оценки эндотелий-опосредованных факторов у беременных высокого риска развития ПЭ исследованы полиморфизмы следующих генов: гена протромбина FII (20210G>A, rs1799963); FV (1691G>A, rs6025) («Лейденская мутация»); гена коагуляционного фактора – FVII (10976 G>A); гена фактора свертывания крови – F13 (103G>T); гена фибриногена – FGB (455G>A, rs1800790); гена тромбоцитарного гликопротеина 1α (интегрин α-2) – ITGA2 (807C>T), являющегося тромбоцитарным рецептором к коллагену; тромбоцитарного рецептора к фибриногену – гена интегрин-β ITGB3 (1565T>C); гена серпина-1 SERPINE1 (5G>4G, rs1799768) – антагониста тканевого активатора плазминогена. Исследованы также гены метаболизма фолатов, ассоциирующиеся с дисфункцией эндотелия: ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (677C>T, rs1801133), MTHFR (1298A>C), метионинсинтазы (MTR) (2756A>G), метионинситаза-редуктазы (MTRR) (66A>G). Исследование генных полиморфизмов проводилось в крови при сроке беременности 10–12 недель с использованием методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (амплификатор ДТ96) с последующим рестрикционным анализом с помощью специфических эндонуклеаз.

Сравнительный статистический анализ качественных показателей проводили с использованием углового преобразования Фишера (φ), количественных – с использованием U-критерия Манна – Уитни при $p < 0,05$.

Исследование выполнялось в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации и Директивах Европейского Союза (8/609ЕС), при получении добровольного информированного согласия пациенток на участие в комплексном исследовании и наличии одобрения этического комитета.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках выделенного гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии» № 18-415-860006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, и все беременные на момент включения в исследование находились в удовлетворительном состоянии.

К особенностям 1-й группы (женщины с развитием во время беременности клиники ПЭ) относились высокая частота повторных родов (75,0 %, $n = 12$, против 23,5 %, $n = 4$ в группе сравнения; $\varphi = 3,10$, $p > 0,01$); достигающая 100 % частота хронической экстрагенитальной патологии, в частности высокая частота артериальной гипертензии (50 %, $n = 8$), хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы (31,2 %, $n = 5$, во второй группе – 5,9 % случаев) и анемии различной степени тяжести (62,5 %, $n = 10$, в группе сравнения – 23,5 % случаев, $n = 4$). Воспалительные процессы нижнего этажа генитальной области преимущественно неспецифической этиологии (вагинит, цервицит) с I триместра были выявлены у 68,7 % ($n = 11$) пациенток 1-й группы, у женщин группы сравнения они отсутствовали. Как известно, нарушения биоценоза урогенитального тракта могут быть триггером секреции провоспалительных цитокинов, запуска системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, ведущих к развитию таких осложнений беременности, как плацентарные нарушения, невынашивание и ПЭ. Признаки угрозы невынашивания беременности были выявлены у 68,7 % ($n = 11$) пациенток с развитием ПЭ, или почти в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (23,5 %, $n = 4$; $\varphi = 2,71$, $p < 0,01$).

При проведении доплерометрии у 80 % ($n = 8$) пациенток 1-й группы с ранней ПЭ статистически значимо чаще, чем при развитии поздней ПЭ, выявлялись гемодинамические нарушения в бассейне маточной артерии с 18-й недели гестации (33,3 %, $\varphi = 1,05$, $p < 0,01$). При ранней ПЭ к нарушениям маточного кровотока у 20,0 % ($n = 2$) беременных присоединялись гемодинамические нарушения (II степени) в бассейне артерии пуповины. В группе сравнения в аналогичные сроки во всех случаях нарушения маточного и плодового кровотока отсутствовали.

При оценке показателей гемостаза в исследуемых группах было выявлено статистически значимое увеличение Д-димера начиная с I триместра беременности. В 1-й группе данный показатель составил 0,33 (0,21–0,51) мкг/л, в группе сравнения – 0,17 (0,14–0,21) мкг/л, $p < 0,05$. Повышение концентрации Ддимера в плазме крови является признаком активации системы фибринолиза, генерации плазмина и ведет к усилению коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина. При физиологическом течении беременности повышение уровня маркеров коагуляции является адаптационным механизмом процесса гестации и развивается, как правило, со второй половины беременности. Повышение показателей гиперкоагуляции с I триместра не исключает активации функции эндотелия, появления эндотелий-опосредованных факторов (оксида азота, простациклина и тромбксана), влияющих на тонус сосудов и играющих важную роль в нарушениях инвазии трофобласта с развитием плацентарной недостаточности и ранней ПЭ.

При исследовании уровня тромбксана и простациклина в моче у пациенток обеих групп в I триместре выявлено статистически значимое повышение уровня тромбксана у женщин с ранней и поздней ПЭ (1 058 (637–1 978)) пг/мл, в группе сравнения – 560 (368–930)

пг/мл, $p < 0,05$), различий между показателями тромбксана в зависимости от срока развития ПЭ (ранняя и поздняя) в 1-й группе не выявлено. Различий показателей простациклина между группами не выявлено – 943 (454–1 890) пг/мл и 903 (567–1 350) пг/мл ($p > 0,05$). Вместе с тем для физиологического течения процесса инвазии трофобласта одним из ведущих факторов является определенное соотношение между уровнем тромбксана и простациклина с преобладанием последнего. В первой же группе при сопоставлении с группой сравнения выявлено статистически значимое нарушение коэффициента отношения тромбксан/простациклин с преобладанием тромбксана, ассоциирующееся с повышением уровня сосудистого сопротивления в маточном, плацентарном и плодном кровотоках при проведении доплерометрического исследования.

При оценке ВЭФР А в системном кровотоке у пациенток в I и II триместрах беременности статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено, но в 1-й группе отмечен высокий уровень рВЭФР R1 (табл. 1).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при развитии ПЭ чрезмерная экспрессия растворимого ВЭФР R1 еще на ранних этапах гестации препятствует связыванию ВЭФР и ПФР с рецепторами, обуславливает нарушение процессов ангиогенеза и формирования полноценного плацентарного ложа. Во II триместре уровни эндотелий-опосредованных факторов не имели статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

При проведении генетического исследования у всех пациенток с ранней и поздней ПЭ диагностированы смешанное носительство генов тромбофилии и признаки дисфункции эндотелия (табл. 2). У пациенток с развитием ранней ПЭ (до 34 недель гестации) в 70 % ($n = 7$) случаев определялось носительство гена ITGA2 (a2 интегрин) (807C>T) и в 90 % ($n = 9$) случаев – гена MTRR (807C>T), против 16,7 % ($n = 1$) и 66,7 % ($n = 4$) соответственно среди пациенток с поздней ПЭ ($p < 0,05$). У женщин с развитием поздней ПЭ в 50 % случаев ($p < 0,05$) определялось носительство гена F7 (фактор свертывания VII) (10976 G>A).

Полученные данные требуют продолжения более углубленного изучения влияния генетических факторов, связанных с дефектами тромбоцитарного и эндотелиального звеньев, на патологическое формирование плаценты и последующих нарушений беременности.

Все пациентки с развитием ранней ПЭ были родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения в срок 32,3 (30,0–34,6) недели. Очень раннее преждевременное родоразрешение потребовало оказания реанимационной помощи новорожденным. Перед проведением кесарева сечения на фоне магнезиальной терапии у беременных была проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного (полная или незаконченная схема введения в зависимости от состояния пациентки) в соответствии с клиническим протоколом и позициями доказательной медицины (24 мг/сут дексаметазона). Тогда как пациентки с развитием поздней ПЭ родоразрешались в срок 38,6 (38,0–39,5) недели ($p < 0,05$). Вес новорожденных в первой клинической подгруппе составил 1 400 (1 100–1 900) г и имел статистически значимые различия со второй клинической подгруппой – 3 365,0 (2 950,0–3 700,0) г ($p < 0,01$).

Показатели маркеров эндотелиальной функции у беременных с ранней и поздней преэклампсией

Показатели	Группа с ПЭ n = 16	Группа сравнения n = 17	Критерий Манна – Уитни, p-уровень
	Median (Q25–Q75)	Median (Q25–Q75)	
ВЭФР А (кровь), нг/мл в 10–12 нед.	1,2 (1,2–1,2)	1,2 (1,2–1,2)	p > 0,05
Тромбоксан (моча), пг/мл в 10–12 нед.	1 058 (637–1 978)	560 (368–930)	p < 0,05
Простациклин (моча), пг/мл в 10–12 нед.	943 (454–1 890)	903 (567–1 350)	p > 0,05
Отношение тромбоксан/простациклин в 10–12 нед.	1,15 (0,46–1,56)	0,54 (0,45–0,77)	p < 0,05
ВЭФР А (кровь), нг/мл в 16–18 нед.	1,5 (1,5–1,6)	1,5 (1,5–29,5)	p > 0,05
pВЭФР R1, пг/мл в 10–12 нед.	2 275,0 (2 273,0–25 51,0)	1 170,0 (1 030,0–1 317,0)	p < 0,01
ПФР, пг/мл, в 10–12 нед.	64,50 (58,0–80,0)	34,5 (32,0–59,5)	p < 0,05
Отношение pВЭФР R1/ ПФР в 10–12 нед.	38,3 (32,3–62,3)	31,2 (20,3–38,2)	p < 0,05
Тромбоксан (моча), пг/мл в 16–18 нед.	791 (485–1 140)	705 (645–1 347)	p > 0,05
Простациклин (моча), пг/мл в 16–18 нед.	1 323 (674–1 970)	1 080 (465–1 970)	p > 0,05
Отношение тромбоксан/простациклин в 16–18 нед.	0,49 (0,45–0,66)	0,77 (0,49–1,78)	p > 0,05

Примечание: ВЭФР А (вазculoэндотелиальный фактор роста) и ПФР (плацентарный фактор роста), pВЭФР R1 (растворимый рецептор R1 вазculoэндотелиального фактора роста); * – статистическая значимость отличий при p < 0,05.

Таблица 2

Показатели молекулярно-генетического исследования на носительство генов предрасположенности к тромбофилии и дисфункции эндотелия

Гены	Группа с ранней ПЭ n = 10	Группа контроля n = 6	Критерий Манна – Уитни, p-уровень
	%, абс	%, абс	
Ген F2 (протромбин)	–	–	p > 0,05
Ген F5 (фактор V свертывания)	–	–	p > 0,05
Ген F7 (фактор свертывания VII)	10,0 % (1)	50,0 % (3)	p < 0,05
Ген F13 (фактор XIII свертывания)	40,0 % (4)	–	p > 0,05
Ген FGB (фактор I свертывания)	60,0 % (6)	50,0 % (3)	p > 0,05
Ген ITGA2 (α2 интегрин)	70,0 % (7)	16,7 % (1)	p < 0,05
Ген ITGB3 (β интегрин)	30,0 % (3)	33,3 % (2)	p > 0,05
Ген серпин	70,0 % (7)	83,3 % (5)	p > 0,05
Ген MTHFR 677 (метилентетрагидрофолатредуктазы)	40,0 % (4)	66,7 % (4)	p > 0,05
Ген MTHFR 1298 (метилентетрагидрофолатредуктазы)	40,0 % (4)	33,3 % (2)	p > 0,05
Ген MTRR (метионинситаза-редуктазы)	90,0 % (9)	66,7 % (4)	p < 0,05
Ген MTR (метионинсинтазы)	40,0 % (4)	16,7 % (1)	p > 0,05

Примечание: *статистическая значимость отличий при p < 0,05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные особенности в группе беременных с преэклампсией (статистически значимо высокий уровень тромбксана в моче, растворимого рецептора васкулоэндотелиального и плацентарного факторов роста, а также статистически значимая частота носительства гена интегрина A2 и гена метаболизма фолатов) не исключают прогностической значимости данных показателей для своевременной диагностики

формирующихся тяжелых плацентарных нарушений и преэклампсии у женщин группы риска (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, хроническая экстрагенитальная патология) и требуют продолжения исследования влияния генетических факторов, связанных с дефектами тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза, на нарушения формирования плаценты и последующие нарушения течения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2017 : стат. сб. М. : Росстат, 2017. 170 с.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия. М., 2016. 73 с.
3. Радзинский В. Е., Бриль Ю. А. Инфекционная преэклампсия? Новое слово в этиопатогенезе преэклампсии: инфекция как триггер // StatusPraesens. 2017. № 11. С. 89–96.
4. Радзинский В. Е., Раевская О. А., Ипастова И. Д. Глядя в будущее: на пути к внедрению персонализированной медицины // StatusPraesens. 2018. № 9. С. 37–42.
5. Hood L. Systems biology and P4 medicine: past present, and future // Rambam Maimonides Med J. 2013. Vol. 4. № 2. P. 29–31.
6. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М. : Медпресс-информ, 2008. 272 с.
7. Попов А. Д., Черная Е. Е., Каспарова А. Э. и др. Медико-биологические аспекты адаптации и репродукции популяции жителей субарктического региона // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 4. С. 44–51.
8. Добрынина И. Ю., Карпин В. А. Заболевание сахарным диабетом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 51–55.
9. Redman C. W., Sargent I. L., Staff A. C. IFPA Senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia // Placenta. 2014. Vol. 35. P. 20–25.
10. Nnabuike C. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. Nov. № 27. P. 2–10.
11. Minassian C., Thomas S. L., Williams D. J. et al. Acute maternal infection and risk of Pre-eclampsia: a population-based case-control study // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 9. P. 730–747.
12. Heit J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // Hematology. 2007. Vol. 2007. № 1. P. 127–135.
13. Мазайшвили К. В., Стойко Ю. М., Хлевцова Т. В. и др. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза и тромбофилии // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 1. С. 39–45.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstet Gynecol. 2013. Vol. 122. P. 1122–1131.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Телицын Денис Петрович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; главный врач Сургутского клинического перинатального центра; заслуженный врач Российской Федерации; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей патологии и патофизиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Denis P. Telitsyn – Postgraduate, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of General Pathology and Pathophysiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre; Honored Doctor of the Russian Federation; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Inna I. Mordovina – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

Angelika E. Kasparova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Lyudmila A. Naumova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.