

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕТІОТРОПНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ GESTAЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ГРИП

ЗАПОРОЖАН В.М., МІЩЕНКО В.П., ШПАК І.В., РУДЕНКО І.В.

м. Одеса

Профілактика гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, має ґрунтуватись на індивідуальних особливостях організму, етіологічних чинниках та патогенетичних механізмах виникнення захворювання та його наслідків [1, 5].

Розповсюдженість вірусу грипу – неконтрольована. Однією із причин тяжких пандемій є надзвичайні властивості вірусу грипу (токсичність, тропність до епітеліальних клітин дихальних шляхів, кровоносних судин тощо). Проте, хворіють не всі вагітні і не у всіх виникають тяжкі ускладнення, наприклад пневмонія. Тобто, є і інші фактори які мають пряме відношення до наведених процесів. Це в першу чергу – вихідний стан організму жінки, наявність антропогенно залежних станів (імунна відповідь, спадкова схильність до інфекційних процесів, а отже – ендотеліальної дисфункції, в тому числі порушень метаболізму сполучної тканини та антиоксидантного захисту і кровотеч), наявність супутньої бактеріальної флори, вірусів в організмі та їх токсичність [2, 6].

Переважає більшість процесів, що пов'язані з реплікацією вірусу та запальними реакціями на мікроциркуляторному рівні недоступна для діагностики на клінічному рівні. Це доклінічний етап перебігу запального процесу і, в тому числі, грипу [3, 7].

Загальновизнані властивості вірусу грипу пояснюють значення оцінки вихідного стану здоров'я вагітної жінки на клінічно – лабораторному медико-генетичному рівнях. Останніми роками доведено, що компліментарність вірусних і клітинних рецепторів обумовлена генетичними маркерами організму. Останнє підтверджує той факт, що розвиток різних форм запалення передбачено генетично [4].

В гені ендотеліальної синтази (eNOS3) в 4-му інтроні, який представлений 2 алелями - b-алель, яка містить 5 фрагментів, що повторюються, а-алель, в якому 4 повтори, описано варіанти поліморфізму: b/b, a/a, b/a. У гомозигот по алелю а рівень нітратів і нітритів в крові достовірно нижче ніж при алелі b. В останньому випадку швидкість продукції оксиду азоту ендотелієм судин більша [1, 2]. Понад 20% жінок (проти 11% в контролі) зі звичним невиношуванням мають поліморфізм алелю а.

Молекули колагена тип 2 альфа (COL2A) складаються з трьох спіралью скручених ланцюгів: двох α^1 і одного α^2 і їх структура кодується відповідно двома близькими за структурою генами COL2A1 і COL2A2 [1, 2].

В гені COL2A1 ідентифіковано декілька варіантів поліморфізма: C/C, C/A, A/A, які представлені нормальним C-алелем та неповноцінним A-алелем. Результатом наявності A алелів є підвищена експресія гена COL2A1 і синтез надлишкового числа ланцюгів проколагена α^1 . Це приводить до появи функціонально неповноцінних гомотримерних колагенових волокон [1, 2].

Інгібітор активаторів плазміногена-1 (PAI-1) кодується геном PAI-1 PLANH1, в промоторній області якого є ділянка, що може містити послідовність або із 4 основ гуаніна (4G), або із 5 основ гуаніна (5G). Головними видами поліморфізму гена є: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Наявність алелю 5G супроводжується меншою активністю відносно продукції PAI-1 і високою активністю перетворення плазміногена в плазмін, ніж алелю 4G. У носіїв алелів 4G концентрація PAI-1 вище, ніж у носіїв алелів 5G, що приводить до підвищення ризику порушення функцій плаценти, невиношування вагітності, тромбозу, ожиріння, гіперхолестеринемії, септичних інфекцій, летальності в наслідок гальмування фібрinolіза [1, 2].

Активність ферменту антиоксидантного захисту супероксиддисмутази (SOD) кодується геном ферменту SOD1. Поліморфізм гена SOD1 представлено G/G, G/A, A/A генотипами, при цьому нормальна алель – це алель G, мутантна алель – A, наявність якої пов'язана зі зниженням активності SOD. Ризик розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у

вагітних, хворих на грип, збільшується більш ніж у 1,8 разів при наявності алеля Т в гомо- і гетерозиготному стані. Визначення алелей гена СОД 1 є патогенетично обґрунтованим [1, 2].

Метою дослідження було удосконалення профілактичних заходів гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, шляхом патогенетичного обґрунтування етіотропної профілактики.

Матеріали та методи дослідження

В амбулаторних та стаціонарних умовах проведено обстеження 327 жінок. Із них, 21 вагітна з неускладненим перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, що народили здорових дітей склали контрольну групу (А). Групу В склали 102 вагітних з ознаками грипу під час вагітності, яким проводилась неспецифічні та специфічні лікувально-профілактичні заходи проти грипу, групу В - 204 жінки, яким за 3-4 місяці до запліднення та під час гестації застосовано розроблені та удосконалені профілактичні заходи акушерсько-перинатальних ускладнень та грипу.

При визначенні питання профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, хворих на грип, ми вивчали всі існуючі профілактичні заходи, враховували постійне зростання частоти виникнення нових недостатньо вивчених штамів вірусу, наявність супутньої бактеріальної флори.

В першу чергу брали до уваги оцінку соматичного стану здоров'я жінки (наявність супутніх екстрагенітальних і генітальних захворювань, в тому числі хронічні інфекційні процесів, їх тривалість (понад рік і т.д.), частоту загострень процесу впродовж року. Вивчали сімейний анамнез щодо захворювань нирок, серцево-судинних захворювань (ССС), недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), тромбофілій.

Визначення алелей генів ферменту ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4 (eNOS 3 4b/4a), проколагену 2-го типу COL2A1 (COL2A1 6846C/A), фібринолітичної активності PAI1 (PAI-1 PLANH1 675 5G/4G), системи антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази (SOD1 7958 G/A) проводили методом ПЛР. При дослідженні поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4 (eNOS) до уваги та для розрахунків брали лише b/b алелі – нормальний варіант поліморфізму гена в гомозиготній формі (частота в популяції 41%) та a/a алелі - мутантний варіант поліморфізму в гомозиготній формі, пов'язаний з підвищенням ризику захворювань (частота в популяції 13%). Частота гетерозиготної форми eNOS a/b – варіант поліморфізму з проміжним положенням по рівню базального NO в популяції складає 46%.

Для гена COL2A1 визначали частоту генотипів C/C, C/A, A/A, для гена PAI-1 PLANH1 – 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G, для гена ферменту SOD1 – G/G, G/A, A/A та величину співвідношення шансів (odds ratio, OR) розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на грип.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота поліморфізму досліджуваних генів у жінок

Генотипи	Групи					
	А, n-21		Б, n-102		В, n-204	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Поліморфізм гена eNOS3 eNOS 3 4b/4a						
b/b	15	71,4	11	10,8*	22	10,8*
a/a	2	9,5	69	67,6*	136	66,7*
b/a	4	11,8	22	21,6	46	22,5

Генотипи	Групи					
	А, n-21		Б, n-102		В, n-204	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Поліморфізм гена COL2A1 6846С/А						
С/С	15	71,4	7	6,9*	15	7,5*
А/А	1	4,8	59	57,8*	126	61,8*
С/А	5	23,8	36	35,3	63	30,9
Поліморфізм гена PAI-1 PLANH1 675 5G/4G						
5G/5G	14	66,7	9	8,8*	17	8,3*
4G/4G	1	4,8	67	65,7*	130	63,7*
5G/4G	6	28,6	26	25,5	57	27,9
Поліморфізм гена ферменту SOD1 7958 G/A						
А/А	3	14,3	71	69,6*	125	61,3*
G/G	18	85,7	20	19,6*	38	18,6*
G/A	-	-	11	10,8	41	20,1

Примітка: * - $p < 0,001$ по відношенню до контрольної групи

За даними лабораторного дослідження, у контрольній групі А eNOS3 b/b визначено у 15 (71,4%), eNOS3 a/a - у 2 (9,5%), eNOS3 b/a – у 4 (11,8%) спостережень.

У крові групи Б мутантний варіант поліморфізму eNOS 3 a/a визначено у 69 (67,6%), b/b – у 11 (10,8%) ($p < 0,001$ по відношенню до контрольної групи) вагітних, b/a – у 22 (21,6%), спостереженнях.

У групі В наявність мутантного варіанту поліморфізму a/a склала 136 (66,7%) випадків, b/b – 22 (10,8%), b/a – 46 (22,5%).

При дослідженні частоти поліморфізму гена COL2A1 встановлено, що у групах А та В частота нормальних гомозиготних генотипів С/С складає 15 (71,4%) і 15 (7,5%). Гомозиготні поліморфні генотипи А/А у контрольній групі визначені у 1 (4,8%), у групі В - у 126 (61,8%) (різниця з контрольною групою достовірна - $p < 0,001$). Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європейської раси. У групі Б частота поліморфного гомозиготного генотипу (А/А) складає 57,8% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ($p < 0,001$).

У групах А та В частота нормального гомозиготного генотипу 5G/5G гена PAI-1 PLANH1 складає 14 (66,7%) і 17 (8,3%). Гомозиготний поліморфний генотип 4G/4G у контрольній групі визначено у 1 (4,8%) вагітної, у групі В - у 130 (63,7%) (різниця з контрольною групою достовірна - $p < 0,001$). Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європейської раси. У групі Б частота поліморфного гомозиготного генотипу 4G/4G складає 65,7% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ($p < 0,001$).

Як показали дослідження, частота зустрічаємості поліморфного гомозиготного генотипу А/А гена ферменту SOD1 була у групах А та В 14,3% та 61,3%, що достовірно різнилось між собою ($p < 0,001$).

У групі Б частота виявлення ознак поліморфізму генотипу А/А відповідно склала 69,6%. Різниця по відношенню до контрольної групи А достовірна ($p < 0,001$).

Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на грип, за наявності поліморфізму досліджуваних генів склала 1,2 - 1,8 і знаходилась у межах довірчого інтервалу (CI) (0,53 - 2,19; $P = 0,95$).

Таким чином, визначення генетичних передумов полягає у визначенні наявності поліморфізму гену ендотелію судин (eNOS3) в інtronі 4 та білків матрикса сполучної тканини – α^1 і α^2 ланцюгів проколлагену COL2A.

Основний механізм запального процесу при gripі – утворення вільних радикалів кисню. Генерація цих форм пов'язана з процесом: 1) мутагенеза; 2) протеолітичною активністю

вірусу; 3) цитопатичним ефектом вірусної інфекції; 4) деструкцією судинної сітки, стінок капілярів; 5) розвитком зливної пневмонії з набряком легенів.

В клітинах легенів відбувається активація ліпідної пероксидації та генерація активних форм кисню. Різка активація ліпідної пероксидації і генерації активних форм кисню є вузловим метаболічним процесом. Саме ці процеси визначають тяжкість і розповсюдженість запальних реакцій та пояснюють захист від них супероксиддисмутазою (SOD1), токоферолом, а також вітальними (есенціальними) мікроелементами (ME): цинком, міддю, залізом, магнієм. Останнє знаходить пояснення в тому, що SOD1 існує в декількох видах в залежності від металу, з яким вона сполучена (SOD1 Cu, Zn, Mn, Fe), та є патогенетично обумовленим.

За даними науковців, основною фагоцитарною захисною реакцією при вірусній інвазії є моноцити і їх зрілі форми – макрофаги. Макрофаги входять до складу сполучної тканини, містяться в базальній мембрані кровоносних судин.

Близько 1/3 сухої маси легенів складає колаген, якого розрізняють понад 14 типів. Вище наведене в свою чергу пояснює доцільність визначення та вивчення алелей генів білків матрикса сполучної тканини – α^1 і α^2 ланцюгів проколлагена 2-го типу COL2A, генів ферментів ендотеліальної синтази оксиду азоту в інтроні 4 (eNOS3) та визначення етіотропної терапії з приводу стабілізації метаболізму сполучної тканини та ендотеліальної дисфункції (поліненасичені амінокислоти, вітаміни групи B, аскорбінова кислота, L – тівортін, антиоксиданти, есенціальні макро-, мікроелементи).

Кожний із вірусів мають свої маркери. Так, при грипі значно виражені: 1) ознаки набряку; 2) повнокров'я органа; 3) геморагічні явища.

При всіх наведених процесах не останню роль відіграють тромбоцити. Відсутність ядра в тромбоцитах не виключає характерні властивості для клітин запалення. Тромбоцити проявляють властивість до хемотаксису і фагоцитозу, містять вазоактивні речовини, взаємодіють з вірусами, бактеріями, підвищують проникність судин. Поверхня тромбоцитів представлена типовою двошаровою мембраною, яка складається із білків і ліпідів.

Глікопротеїни поверхні тромбоцитів відіграють важливу роль в адгезії тромбоцитів до білків субендотеліального матрикса у взаємозв'язку з лігандом (колагеном і тромбіном). Молекули клітинної мембрани приймають участь в контакті тромбоцитів з фібриногеном, фібронектином і іншими. На мембрані тромбоцита представлені рецептори для колагену та фактора Віллебранда. Тромбоцит взаємодіє з лейкоцитом і може індукувати запальну реакцію. Отже, геморагічні явища при грипі можуть посилюватися при порушенні ферментів фібринолітичної системи, особливо при поліморфізмі гена (PAI 1).

Корекція цих процесів – препаратами III лінії антиоксидантного захисту.

Різновидність в фенотипових проявах PAI 1 обумовлена тим, що з промотором гена 5G може зв'язуватись як активатор так і репресор, а з промотором 4G – лише активатор. Саме тому ген 5G легко включається і легко виключається, ген 4G – навпаки. Варіант 5G супроводжується підвищеною активністю активаторів плазміногена, а отже більш високою швидкістю перетворення плазміногена в плазмін, що сприяє більш високій активації тканинних металопротеїназ, які розчиняють сполучну тканину. Носії варіанта 5G мають високий ризик розвитку судинної патології, в тому числі аневризми аорти. Етіотропна профілактика цих станів включає низькодозовану ацетилсаліцилову кислоту і малі дози гепарину.

Отже, одним із компонентів комплексної профілактики гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, являється застосування антиоксидантної терапії, яку по праву визначено патогенетичною.

Індивідууми, генетично схильні до підвищеної продукції цитокінів прозапального профілю на мікробну інфекцію, мають високий ризик переривання вагітності, особливо на фоні хоріоамніоніту, причиною якого переважно є поєднана вірусна і бактеріальна флора.

Висновки

Профілактика є невід'ємною частиною алгоритму ведення вагітних. Планування вагітності має передбачати прогнозування перебігу вагітності.

Враховуючи високу частоту зустрічальності гострих респіраторно-вірусних інфекцій у вагітних та їх тяжкі наслідки, доцільним є визначення вихідного стану здоров'я жінки з урахуванням її генетичної схильності до запальних процесів та проведення перед концепційної підготовки.

До груп ризику виникнення акушерських ускладнень відносимо жінок з: гострими респіраторно-вірусними інфекціями під час вагітності, з малими та великими формами недиференційованої дисплазії сполучної тканини, наявність яких визначається за шкалою Т. Ю. Смольнова і співат., 2003.

Первинно профілактика повинна бути направлена на стабілізацію метаболічних процесів клітин крові матері, крові й тканин хоріон-ембріонального комплексу, фетоплацентарного комплексу шляхом корекції проникності клітинних мембран, збалансованості енергетичного обміну, нормалізації ферментативної активності, стабілізації тканинного дихання. Препаратами вибору є препарати, що входить до складу багатьох ферментів, необхідних для процесів клітинного дихання, гліколізу, метаболізму протеїнів, синтезу жирів, антиоксидантного захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Генетическая медицина / [Запорожан В.Н., Кордон В.А., Бажора Ю.И. и др.]. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. - 432 с.
2. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред.. В.С. Баранова. - Спб.: Изд-во Н-Л, 2009. - 528 с.
3. Гігієнічні аспекти профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій / В.А. Кондратюк, М.О. Кашуба, С.С. Дністрян [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2010. - №1(59). - С. 67-68.
4. Грип: моніторинг і прогноз розвитку епідситуації, епідеміологічні особливості епідемії грипу А/Н1N1 в Україні в епідсезоні 2009-2010 рр.та першочергові заходи протидії / В.М. Князевич, Л.М. Мухарська, І.В. Шпак [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2010. - №1(59). - С. 5-14.
5. Critically 111 Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada / A. Kumar, R. Zarychanski, R. Pinto [et al.] / JAMA. - 2009. - V. 302(17). - P. 1872-1879.
6. Fall 2009 H1N1 Influenza Mortality Report. Oregon Public Health Division. Updated: January 28, 2009.
7. Fatal Cases of Influenza A in Childhood / B.F. Johnson, L.E. Wilson, J. Ellis [et al.] // PLoS ONE. - 2009. - V. 4(10): e7671. doi: 10. 1371/journal. pone. 0007671.

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С СЕКРЕЦИЕЙ МЕЛАТОНИНА И ЛИЧНОСТНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПАЦИЕНТОК

*ЗВАРИЧ Л.И., ЛУЦЕНКО Н.С., ПЛОТНИКОВА В.Н., МЕЛЬНИК О.Д.,
ПОТЕБНЯ В.Ю., ЕВТЕРЕВА И.А.*

г. Запорожье

Повышенное внимание исследований к проблеме гиперпластических процессов эндометрия (ГЭ) обусловлено ростом их частоты и риском малигнизации, особенно у женщин в пери- и постменопаузе во многих странах мира, в том числе и в Украине [7]. Учитывая, что ГЭ составляют от 17 до 59% всей гинекологической патологии и в 45 - 65% случаев имеют