



УДК 618.3-06:616-005.6-056.7]-037

С.А. Блощинский, И.А. Блощинская

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ИСХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Проведено исследование наследственных и приобретённых факторов тромбогенного риска у 127 беременных с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе. Исследован полиморфизм в генах: F2(20210 G>A); F5(1691 G>A); F7 (10976 G>A); FGB(455 G>A); PAI-1(675 5G>4G); ITGA2 -(807 C>T); ITGB3-b(176 T>C); PROC(2014,3 G>A); MTHFR(C665 C>T); MTRR(A>G); MTR(A>G). Анализ на антифосфолипидный синдром и уровень гомоцистеина проведен иммуноферментным методом. Выделена группа из 84 женщин в сроки беременности от 2 до 22 недель на основании выявления признаков микротромбообразования в микроциркуляторном русле. Группу сравнения составили 43 женщины без признаков тромбофилии. Установлено, что наиболее грозные осложнения предыдущей беременности ассоциировались с гомозиготным носительством гена PAI-1(36,90±6,07 %). Мультигенное носительство сочетания патологических аллелей генов PAI-1, FGB, ITGA2 (71,43±8,45 %) ассоциируется с высоким тромботическим риском, способным привести к неблагоприятному исходу беременности. Полиморфизм генов F5, PAI-1, FGB, ITGA2, ITGB3 может претендовать на роль молекулярных предикторов ПН, в связи с развитием тромбофилии во время беременности.

Ключевые слова: беременность, плацентарная недостаточность, тромбогенный риск, тромбофилия.

S.A. Bloshchinskiy, I.A. Bloshchinskaya

THE ROLE OF GENETIC RISK FACTORS OF THROMBOPHILIA IN UNFAVORABLE PREGNANCY OUTCOMES IN ANAMNESIS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

A study of hereditary and acquired factors of thrombogenic risk was conducted in 127 pregnant women with an unfavorable pregnancy history in anamnesis. The polymorphism in the gene was studied: F2(20210 G>A); F5(1691 G>A); F7 (10976 G>A); FGB(455 G>A); PAI-1(675 5G>4G); ITGA2 -(807 C>T); ITGB3-b(176 T>C); PROC(2014,3 G>A); MTHFR(C665 C>T); MTRR(A>G); MTR(A>G). The analysis of the antiphospholipid syndrome and the level of homocysteine was performed by an enzyme immunoassay. A group of 84 women was identified during pregnancy from 2 to 22 weeks on the basis of revealing signs of microthrombogenesis in the microcirculatory bed. The comparison group consisted of 43 women with no signs of thrombophilia. It was found that the most serious complications of the previous pregnancy were associated with the homozygous carrier PAI-1 (36,90±6,07 %). Multigenic carriage of pathological alleles of PAI-1, FGB, ITGA2 (71,43±8,45 %) is associated with a high thrombotic risk, which can lead to an unfavorable outcome of pregnancy. Polymorphism of the genes F5, PAI-1, FGB, ITGA2, ITGB3 can claim the role of molecular predictors of placental insufficiency, in connection with the development of thrombophilia during pregnancy.

Key words: pregnancy, placental insufficiency, thrombogenic risk, thrombophilia.

Под тромбофилией понимают патологическое состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к внутрисосудистому тромбообразованию в следствие наследственных или приобретённых нарушений в системе гемостаза [2, 6, 11]. Выделяют генетические, приобретённые и ятрогенные формы

тромбофилий. Женщины с приобретённой и наследственной тромбофилией составляют группу высокого риска тромботических и гестационных осложнений, таких как привычная потеря беременности раннего срока; синдром потери плода; преэклампсии (ПЭ); преждевременной отслойки нормально расположен-

ной плаценты (ПОНРП); проявлений внутриутробной гипоксии и синдрома задержки роста плода [1, 4, 5, 7, 8, 13].

Беременность может способствовать проявлению генетического дефекта, так как при ней развиваются следующие особенности: повышение коагуляционного потенциала крови; подавление фибринолиза; снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови; повышение функциональной активности тромбоцитов. Эти изменения, имея важное значение для предотвращения кровотечения в родах, при наличии врожденной генетической предрасположенности к развитию тромбозов, провоцируют возникновение сосудистой катастрофы в сосудах плаценты в связи с развитием микротромбообразования. Низкое сосудистое сопротивление в плаценте и медленный кровоток в них являются ключевым моментом в обеспечении хорошего кровоснабжения хориона и плода, но при этом создаются условия высокого риска тромбообразования. Таким образом беременность является уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии, при которой она манифестирует в виде типичных акушерских осложнений. Наряду с микротромбообразованием установлено неблагоприятное влияние тромбофилии на процессы инвазии и дифференцировки трофобласта, что в дальнейшем приводит к развитию плацентарной недостаточности (ПН) [1, 9, 14].

Материалы и методы

Для решения поставленной цели обследованы 127 женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности. На момент отбора в предстоящее исследование все женщины находились в состоянии подтвержденной маточной беременности в сроке от 2 до 7 недель и были обследованы вне беременности на предмет врожденных и приобретенных форм тромбофилии. Критериями не включения в исследование были: наличие анатомических причин потери беременности; аномалии кариотипа родителей; наличие несовместимости супругов по трём и более аллелям системы HLA; инфекционный генез неблагоприятного исхода предыдущей беременности. На основании выявленных в период настоящей беременности признаков микротромбообразования в сроки от 2 до 22 недель с прогнозом неблагоприятного исхода беременности в связи с диагностикой тромбофилии выделена основная группа (ОГ) в количестве 84 беременных. Группу сравнения (ГС) составили 43 беременные, у которых признаки тромбофилии во время настоящей беременности не были выявлены. Диагностика развития микротромбообразования во время настоящей беременности проводилась на основе использования метода видеобиомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы с интервалом через 2 недели всем беременным ОГ и ГС [3]. Основным критерием отбора в ОГ считали признаки агрегации форменных элементов крови в артериальном и венозном компоненте и нарушение венозного оттока в системе микроциркуляции. При выявлении нарушений микроциркуляции проводили исследование основных показателей системы гемостаза. Основанием для подтверждения тромбо-

При тромбофилии готовность к развитию тромботической ситуации охватывает все сосудистые зоны организма беременной, приводя подчас к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как тромбоз магистральных сосудов и развитие HELLP-синдрома.

Помимо изученных признанных генетических форм тромбофилии, в последние годы уделяется особое внимание ассоциации гестационных осложнений с комбинацией различных сочетаний полиморфных генов. Вероятность развития клинической ситуации, связанной с тромбозом, увеличивается у пациенток с многочисленными генетическими дефектами, усиливается длительностью влияния клинического фактора (беременностью), кратностью воздействия (число неудач беременности), зависит от управляемости ситуации (медикаментозная терапия) [1, 6, 12]. Многообразие вариантов генетических дефектов, способных привести к неблагоприятному исходу беременности, диктует необходимость их дальнейшего исследования. Диагностика тромботической готовности у данной категории беременных при условии использования антикоагулянтной терапии способна в значительной степени повлиять на исход беременности.

Цель исследования — определить риск развития неблагоприятного исхода беременности в зависимости от результатов обследования на наследственные и приобретенные формы тромбофилии у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе.

филии во время беременности считали одновременное обнаружение: укорочение АПТВ до 25 и менее секунд; увеличение РФМК не менее чем в 3 раза от величины нормативного показателя; увеличение уровня Д-димера в 2 и более раз от исходного показателя [8, 10]. Женщинам ГС в связи с отсутствием изменений в системе микроциркуляции исследование основных показателей системы гемостаза проводили в 7-8 недель; 22-24 недели; 34-36 недель.

Во всех группах исследования методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с последующей детекцией методом электрофореза в 3 % агарозном геле проводили определение полиморфизмов в генах: F2 – протромбин (20210 G>A); F5 – Leiden (1691 G>A); F7 (10976 G>A); FGB – фибриноген (455 G>A); Serpin1 (PAI-1) – ингибитор активатора плазминогена (675 5G>4G); ITGA2 – α_2 -интегрин-тромбоцитарный к коллагену (807 C>T); ITGB3-b – интегрин-тромбоцитарный фибриногена (176 T>C); PROC-протеин C (2014,3 G>A).

С целью выявления генетических полиморфизмов в генах, связанных с обменом фолиевой кислоты, нами исследованы следующие гены: MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктазы (C665 C>T); MTRR – метионинсинтазыредуктазы (A>G); MTR – метионинсинтазы (A>G). При проведении исследования использовался комплекс реагентов «SNP – экспресс» производства НПФ «Литех» (Россия). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Россия). Диагностика приобретенных форм тромбофилии проводилась на основании определения количества анти-

тел к: кардиолипину; анексину; β_2 -гликопротеину 1; суммарных антител к протромбину с использованием иммуноферментного анализа. Всем женщинам проведено исследование содержания гомоцистеина в плазме крови иммуноферментным методом.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин ОГ составил $27,4 \pm 4,2$ года. Беременные ОГ и ГС были сопоставимы по возрасту, данным семейного и соматического анамнеза. Беременные ОГ и ГС имели типичные акушерские осложнения в анамнезе, ассоциирующиеся с тромботическим риском: ПЭ умеренной и тяжелой степени – 7 (8,33 %) и 5 (11,63 %); клинические проявления ПН после 32 недель – 17 (20,24 %) и 12 (27,91); 3 и более случаев самопроизвольного прерывания беременности раннего срока – 29 (34,52 %) и 19 (44,19 %); 2 и более случаев неудач ЭКО – 5 (5,95 %) и 5 (11,63 %); антенатальная гибель плода после 22 недель – 6 (7,14 %) и 2 (4,65 %) женщин (соответственно, в ОГ и ГС). Только женщины в ОГ имели в анамнезе указание на: тромбоз вен во время первой беременности – 6 (7,14 %); прерывание беременности до 34 недель в связи с ПЭ тяжелой степени – 9 (10,71 %); ПОНРП – 5 (5,95 %).

Поскольку, у беременных ОГ предполагался как возможный и был подтвержден в период настоящей беременности, а у женщин ГС предполагался, но был исключен механизм микротромбообразования, нами проведен анализ результатов генетического исследования факторов тромботического риска. Результаты частоты генотипов и аллелей у групп сравнения представлены в таблице. При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей фактора F5 – Leiden (1691 G>A) в изучаемых группах (см. табл.) в ОГ выявлено снижение частоты нормальных гомозигот, значимое повышение количества гетерозигот в 9,20 раз относительно ГС ($p < 0,001$) с увеличением мутантной аллели ($p < 0,001$). При сравнении частот генотипов и аллелей в сравниваемых группах с использованием критерия χ^2 установлен значимый уровень влияния данного фактора на развитие микротромбообразования ($p = 0,001$). При сопоставлении с данными анамнеза гомозиготное носительство отмечено у беременных ОГ с указанием в анамнезе на ПОНРП – 2, тромбоз глубоких вен – 2, прерывание беременности в 28 недель в связи с ПЭ тяжелой степени в 1 случае. Наиболее значимые различия между ОГ и ГС нами отмечены при анализе частот мутаций в генах: FGB (455 G>A); PAI-1 (675 5G>4G); ITGA2 (807 C>T). Ген FGB кодирует аминокислотную последовательность β -цепи фибриногена. Значимость гиперфибриногенемии в развитии тромбозов очевидна, а при наличии патологического аллеля 455A увеличивается в 3 раза [1, 8]. При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей фактора FGB установлено значимое различие между ОГ и ГС в частоте патологического аллеля ($p < 0,001$), гомозиготного ($p < 0,05$) и гетерозиготного ($p < 0,001$) носительства. Частота нормального генотипа в ГС была выше в 4,21 раза ($p < 0,001$). С использованием критерия χ^2 установлено значимое влияние данного фактора на вероятность раз-

вития микротромбообразования ($p = 0,0001$). Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови, играя важную роль в процессе фибринолитического контроля при беременности, как фактора маточно-плацентарной циркуляции. При носительстве патологического аллеля доказана связь с развитием: патологии инвазии трофобласта на ранних сроках беременности; ПЭ тяжелой степени; ПН с задержкой роста внутриутробного плода; антенатальной гибелью плода; тромбозом глубоких вен [5, 7, 8, 13]. Как видно из данных, представленных в таблице, частота патологического аллеля в ОГ в сравнении с ГС была выше в 6,78 раз ($p < 0,001$), при высокой частоте гомозиготного носительства ($p < 0,001$), а так же при увеличении в 2,82 раза ($p < 0,001$) частоты гетерозиготного носительства. Нормальный генотип 5G/5G нами отмечен в ГС в 7,60 раз чаще ($p < 0,001$), чем в ОГ ($p = 0,0001$). Ген ITGA2 кодирует белок интегрин λ_2 – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, в том числе и тромбоцитов. Патологический аллель Т (гомозиготный тип Т/Т) ассоциируется с увеличением скорости агрегации тромбоцитов, что является фактором риска тромбофилии. Патологические аллели генов ITGA2 и ITGB3 (ассоциируется с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена) приводят к устойчивости пациента к профилактической терапии аспирином [12, 13]. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют в пользу возможной роли гена ITGA2 в развитии тромботической ситуации при беременности. Частота патологического аллеля 807Т была выше в ОГ в 10,37 раз ($p < 0,001$) при значимом превышении как гомозиготного ($p < 0,05$), так и гетерозиготного ($p < 0,001$) относительно ГС. Частота нормального генотипа в ГС была выше в 3,17 ($p < 0,001$) раза ($p = 0,0001$).

При анализе вариантов генотипа генов, регулирующих фалатный цикл (см. табл.), отмечено увеличение частоты патологического аллеля 665Т гена MTHFR (665 C>T) в 3,02 раза ($p < 0,001$). Гомозиготное носительство по трём представленным в таблице генам фалатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR) отмечено у 23 ($27,38 \pm 5,23$ %) и 3 ($6,98 \pm 2,64$ %) женщин, соответственно, ОГ и ГС ($p < 0,001$).

При сопоставлении с данными анамнеза обращало внимание то, что наиболее грозные осложнения беременности выявлены при сочетании гомозиготного носительства PAI-1 (4G/4G) в сочетании с гетерозиготным носительством по любому из генов: FGB (G/A); ITGA2 (807 C/T); ITGB3 (176 T/C); F5 (1691 G/A), что соответствует ранее проведенным исследованиям [5]. Такое сочетание патологических генотипов имела 31 ($36,90 \pm 6,07$ %) женщина ОГ ($p < 0,001$). Гетерозигот-

ное носительство PAI-1 (5G/4G) в сочетании как с гомозиготным так и с гетерозиготным носительством вышеперечисленных генов, так же ассоциируется с высоким тромботическим риском, приводящим к неблагоприятному исходу беременности [1, 4, 5, 7]. По результатам исследования, проведенного нами такой вариант патологического генного полиморфизма имели 44 (52,38±7,24 %) женщин ОГ (p<0,001). Мультигенное носительство сочетания патологических аллелей генов PAI-1, FGB, ITGA2 отмечено нами у 60 женщин ОГ (71,43±8,45 %) в отличие от ГС, где такое сочетание выявлено у 4 (9,30±3,05 %) женщин (p<0,001). При анализе частоты генотипов и аллелей между женщинами ОГ и ГС в генах F7, PROC и MRR

различий выявлено не было. При сочетании с антифосфолипидными антителами формируется ещё больший тромботический потенциал. Среди женщин ОГ антифосфолипидный синдром подтвержден в 2 случаях, в каждом при сочетании с гомозиготным носительством PAI-1 (4G/4G) и наличием патологического аллеля в генах FGB и ITGA2. При сопоставлении с данными анамнеза у каждой из беременных отмечено по 2 эпизода антенатальной гибели плода после 22 недель. Уровень гомоцистеина более 8 мкмоль/л (от 8 до 20) диагностирован у 8 женщин ОГ, что в сочетании с патологическим генотипом является дополнительным фактором вероятности реализации тромботического риска.

Таблица

Частота генотипов и аллелей у беременных групп исследования, n (M±m%)

Группы исследования	Генотип			Аллели	
F2 (20210 G > A)					
	G/G	G/A	A/A	20210 G	20210 A
ОГ, n=84	72 (8571±9,26)	10 (11,90±3,45)	2 (2,38±1,54)	154 (91,66±9,57)	14 (8,33±2,89)
ГС, n=43	41 (95,35±9,76)	2 (4,65±2,16)	0 (0,00±8,51)	84 (97,67±9,88)	2 (2,33±1,53)
F5 (1691 G > A)					
	G/G	G/A	A/A	1691 G	1691 A
ОГ, n=84	61 (72,62±8,52)	18 (21,43±4,63)**	5 (5,95±2,44)	140 (83,33±9,13)	28 (16,67±4,08)**
ГС, n=43	42 (97,67±9,88)	1 (2,33±1,52)	0 (0,00±8,51)	85 (98,84±9,94)	1 (1,16±1,08)
FGB (455 G > A)					
	G/G	G/A	A/A	455 G	455 A
ОГ, n=84	19 (22,62±4,76)**	47 (55,95±7,48)**	18 (21,43±4,63)*	85 (50,59±7,11)**	83 (49,40±7,07)**
ГС, n=43	41 (95,35±8,63)	2 (4,65±2,16)	0 (0,00±8,51)	84 (97,67±9,88)	2 (2,32±1,52)
PAI-1 (5G/4G)					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G	5G	4G
ОГ, n=84	9 (10,71±3,27)**	44 (52,38±7,24)**	31 (36,90±6,07)**	62 (36,90±6,07)**	106 (63,09±7,94)**
ГС, n=43	35 (81,39±9,02)	8 (18,60±4,31)	0 (0,00±8,51)	78 (90,70±9,52)	8 (9,30±3,05)
ITGA 2 (807 C > T)					
	C/C	C/T	T/T	807 C	807 T
ОГ, n=84	24 (28,57±5,34) **	39 (46,43±6,81)**	21 (25,00±5,00)*	87 (51,79±7,20)**	81 (48,21±6,94)**
ГС, n=43	39 (90,70±9,52)	4 (9,30±3,05)	0 (0,00±8,51)	82 (95,35±9,76)	4 (4,64±2,16)
ITGB 3 (176 T > C)					
	T/T	T/C	C/C	176T	176C
ОГ, n=84	38 (45,23±6,73)**	29 (34,52±5,87)	17 (20,24±4,50)*	105 (62,50±7,91)	63 (37,50±6,12)**
ГС, n=43	36 (83,72±9,15)	7 (16,28±4,03)	0 (0,00±8,51)	79 (91,86±9,58)	7 (8,14±2,85)
MTHFR (665 C > T)					
	C/C	C/T	T/T	665C	665T
ОГ, n=84	39 (46,43±6,81)**	31 (36,90±6,07)	14 (16,67±4,08)	109 (64,88±8,05)	59 (35,12±5,93)**
ГС, n=43	35 (81,31±9,02)	6 (13,95±3,73)	2 (4,65±2,15)	76 (88,37±9,40)	10 (11,63±3,41)
MTRR (A66 A > G)					
	A/A	A/G	G/G	66A	66G
ОГ, n=84	50 (59,52±7,71)	28 (33,33±5,77)	6 (7,14±2,67)	128 (76,19±8,73)	40 (23,81±4,88)
ГС, n=43	35 (81,39±9,02)	7 (16,28±4,03)	1 (2,32±1,52)	77 (89,53±9,46)	9 (10,46±3,23)

Примечание. * – разница показателей статистически достоверна между ОГ и ГС (p<0,05); ** – разница показателей статистически достоверна между ОГ и ГС (p<0,01).

Носительство патологического аллеля в генах, влияющих на различные звенья системы гемостаза при мультигенном носительстве, может рассматриваться как фактор высокого тромботического риска при беременности. Попадая в «генетические сети» при усло-

вии длительно действующего фактора (беременность), система гемостаза не способна преодолеть нарушенное равновесие, что реализуется клиникой ПН в связи с развитием тромбоза в системе микроциркуляции, предопределяя неблагоприятный исход беременности.

Выводы

В группе женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, исследование генетического

профиля позволяет выделить группу беременных высокого тромботического риска.

Гомозиготное носительство PAI-1 (4G/4G) в сочетании с любым патологическим аллелем генов системы гемостаза и фалатного цикла может служить генетическим маркером склонности к развитию ПН, обусловленной тромбофилией при беременности.

Мультигенное носительство сочетания патологических аллелей генов: PAI-1, FGB, ITGA2 в 71,43 %

случаев ассоциируется с высоким тромботическим риском, способным привести к неблагоприятному исходу беременности.

Полиморфизм генов F5, PAI-1, FGB, ITGA2, ITGB3 может претендовать на роль молекулярных предикторов ПН, приводящей к неблагоприятному исходу беременности в связи с развитием тромбофилии.

Литература

1. Алегина Е.В., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 25-31.
2. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1996. – № 3. – С. 5-15.
3. Блошинский С.А., Блошинская И.А. Использование биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике фетоплацентарных проблем, связанных с тромбофилией во время беременности // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 23-28.
4. Зарудская О.М., Чурносков М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 4-7.
5. Лоскутова Т.А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 23-27.
6. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 4-9.
7. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родительно-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 5-9.
8. Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Тимохина Е.В., Баймурадова С.М., Козлова У.А. Клиническое значение приобретенных и наследственных форм тромбофилий в патогенезе синдрома задержки роста плода // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 16-21.
9. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Роль фолатов в профилактике гипергомоцистеинемии у беременных и ее последствий // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 8-15.
10. Howley H.E., Walker M., Rodger M.A. A systemic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gnevariant and intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 192. – P. 694-708.
11. Kinzler W.L., Prasad V., Ananth C.V. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 243-248.
12. Larciprete G., Rossi F., Deaibess T., Brienza L., Barbatti G., Romanini E. et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 996-1002.
13. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J., Lagier R., Arellano A.R., Tong C. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1320-1325.
14. Simchen M.J., Ofir K., Moran O., Kedem A., Sivan E., Schiff E. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 153, № 2. – P. 160-164.

Literature

1. Alegina E.V., Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A., Trofimov D.Yu., Donnikov A.E. Gene polymorphism as a factor predisposing to recurrent pregnancy losses // Obstetrics and gynecology. – 2014. – № 4. – P. 25-31.
2. Barkagan Z.S. Clinico-pathogenetic variants, nomenclature and basics of diagnostics of hematogenic thrombophilias // Problems of hematology and blood transfusion. – 1996. – № 3. – P. 5-15.
3. Bloshchinsky S.A., Bloshchinskaya I.A. Use of biomicroscopy of vessels of bulbar conjunctiva in diagnosis of fetoplacental problems associated with thrombophilia during pregnancy // Far Eastern Medical Journal. – 2016. – № 2. – P. 23-28.
4. Fofanova I.Yu., Prilepskaya V.N. The role of folates in the prevention of hyperhomocysteinemia in pregnant women and its consequences // Obstetrics and gynecology. – 2014. – № 10. – P. 8-15.
5. Howley H.E., Walker M., Rodger M.A. A systemic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gnevariant and intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 192. – P. 694-708.
6. Kinzler W.L., Prasad V., Ananth C.V. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 243-248.
7. Larciprete G., Rossi F., Deaibess T., Brienza L., Barbatti G., Romanini E. et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 996-1002.
8. Loskutova T.A. Analysis of forms of thrombophilia in pregnant women with obstetric and perinatal complications in preeclampsia // Obstetrics and gynecology. – 2013. – № 10. – P. 23-27.
9. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J., Lagier R., Arellano A.R., Tong C. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth

Cohort // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1320-1325.

10. Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. Evolution of ideas about thrombophilia and its role in the problems of human reproduction // Obstetrics and gynecology. – 2013. – № 2. – P. 4-9.

11. Nesterova E.A., Putilova N.V. The role of parental-fetal thrombophilia in the formation of severe placental insufficiency // Obstetrics and gynecology. – 2014. – № 12. – P. 5-9.

12. Simchen M.J., Ofir K., Moran O., Kedem A., Siwan E., Schiff E. Thrombophilic risk factors for placental

stillbirth // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 153, № 2. – P. 160-164.

13. Strizhakov A.N., Makatsariya A.D., Timokhina E.V., Baimuradova S.M., Kozlova U.A. Clinical significance of acquired and hereditary forms of thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation syndrome // Issues of obstetrics, gynecology and perinatology. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 16-21.

14. Zarudskaya O.M., Churnosov M.I. Role of hereditary thrombophilia in the genesis of complicated pregnancy // Obstetrics and gynecology. – 2013. – № 7. – P. 4-7.

Координаты для связи с авторами: Блощинский Степан Андреевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. +7-962-677-85-78, e-mail: blos-stepan@yandex.ru; Блощинская Ирина Анатольевна – профессор кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. +7-962-674-87-87, e-mail: fotobastudio@gmail.com.



УДК 618.73:615.357:57.16]-055.2-037

Т.В. Ячинская

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ВИТАМИН D У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Менопаузальная гормональная терапия является самой эффективной терапией умеренных и тяжелых вазомоторных менопаузальных симптомов. Дефицит витамина D ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, ожирением, инсулинорезистентности, депрессии и др. В ходе данного исследования проведен сравнительный анализ эффективности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D и терапии, включающей комбинацию витамин D и менопаузальную гормональную терапию. В исследование были включены 90 женщин в возрасте 46-58 лет (период ранней постменопаузы). Основным методом, подтверждающим эффективность лечения, являлась динамика показателей опросника SF-36 «Исследование качества жизни». Установлено, что совместное применение витамина D и менопаузальной гормональной терапии в течение 12 месяцев показало наибольшую эффективность при психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Своевременная коррекция дефицита витамина D может значительно повысить качество жизни женщин в постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: менопауза, витамин D, 25(OH)D, качество жизни, менопаузальная гормональная терапия.

T.V. Yachinskaya

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND VITAMIN D IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: THE QUALITY OF LIFE TODAY AND IN FUTURE

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Menopausal hormone therapy is very effective in reducing moderate to severe vasomotor menopausal symptoms. Vitamin D deficiency is associated with high risks of cardiovascular diseases, obesity, insulin resistance, depression etc. In this study the analysis of the effectiveness of menopausal hormone therapy (MHT) in postmenopausal women with neurovegetative and psycho-emotional manifestations of climacteric syndrome at the background of vitamin D deficiency and the scheme including combined treatment containing MHT and vitamin D was conducted. A group of 90 women in an early postmenopausal period, aged 46-58 were included in this study. The main methods confirming the effectiveness of the medication were trends in the indicators of the SF-36 «Health Status Survey». It was found out that menopausal hormone