Курение и генетические мутации

увеличивают риск преждевременных родов

Преждевременные роды (до 37 нед гестации) являются одной из ведущих причин детской смертности и сопряжены с увеличением риска постнатальной заболеваемости и инвалидизации. Преждевременные роды могут быть обусловлены комплексом факторов: наличием генитальной и экстрагенитальной патологии, неблагоприятным воздействием окружающей среды, а также рядом генетических нарушений. В данной статье мы подробно остановимся на таких факторах риска преждевременных родов, как мутации в гене F5, кодирующем фактор свертываемости V, и курение во время беременности.

Курение во время беременности считается одним из основных факторов риска преждевременных родов (Cnattingius, 2004; Fantuzzi et al., 2007; Pollack et al., 2000; Wang et al., 2002), однако до сих пор оставались неясными биологические механизмы отрицательного влияния табачного дыма на плод, хотя предполагалось наличие прокоагулянтного эффекта.

Фактор V (F5) — это важнейший кофактор протромбиназы (фактора свертываемости Ха), который принимает основное участие в гемостазе. Выявлено, что мутации гена F5 ассоциируются с повышением уровня фактора коагуляции Va (Rosing et al., 1998). Ранее в исследовании с участием 758 беременных было доказано, что гаплотипы гs6019, гs2213869 и гs6022 гена F5 ассоциируются с повышением риска преждевременных родов (Hao et al., 2004).

Учитывая эти данные, группа ученых во главе с доктором Yu Yunхіап предположила, что сочетание

двух факторов риска - мутации гена F5 и курения во время беременности - может увеличивать риск преждевременных родов. С целью проверки этой гипотезы они провели наблюдательное исследование с 1998 по 2004 год с участием 1683 женщин, у 542 из которых беременность завершилась преждевременными родами (до 37 нед гестации), 1141 женщина вошла в контрольную группу (продолжительность беременности – 37 нед и больше). Из исследования исключали случаи с многоплодной беременностью и тяжелыми наследственными патологиями. Все участницы через 1 сутки после родоразрешения естественным способом или на 2-3-и сутки после кесарева сечения заполняли опросник, с помощью которого оценивали демографический, медицинский, акушерский анамнез; употребление алкоголя, медицинских препаратов, курение во время беременности, наличие стрессов, характер питания, осложнения

беременности, исход беременности (протокол опросника одобрен медицинским центром Бостонского университета, Массачусетским отделением здравоохранения, Детской мемориальной больницей в г. Чикаго, а также медицинской школой Гарвардского университета). Всем роженицам также проводили генетический скрининг с целью выявления мутаций гена F5 (гаплотипы гs6019, гs2213869 и гs6022). В зависимости от характера курения во время беременности рожениц разделили на три группы:

- не курили во время беременности:
- курили, но в течение беременности прекратили;
- продолжали курить на протяжении всей беременности.

Участницы в обеих группах исследования были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) до беременности, уровню образования, количеству предыдущих беременностей, завершившихся родами,

48 | Medical Nature № 2 | Январь 2010

Таблица. Данные о	б участницах иссле	дования		
Данные	Роды в срок (n=1141)	Преждевременные роды (n=542)	р	
ИМТ до беременности (кг/м²)	25,7±5,8	26,17±6,6	0,17	
Срок гестации (нед)	39,6±1,1	33,54±3,4	<10-4	
Вес ребенка при рождении (г)	3241,0±536,6	2135,5±747,7	<10-4	
Возраст роженицы (%)				
<20	144 (12,6)	60 (11,1)		
20-24	314 (27,5)	136 (25,1)		
25-29	286 (25,1)	132 (24,4)	0,28	
≥30	397 (34,8)	214 (39,5)		
Этническая принадлежность (%)				
Негроидная раса	662 (58,0)	329 (60,7)		
Европеоидная раса	144 (12,6)	78 (14,4)	0,14	
Латиноамериканки	335 (29,4)	135 (24,9)		
Образование (%)				
Неоконченное высшее	399 (35,0)	165 (30,4)	0,07	
Высшее	371 (32,5)	205 (37,8)		
Ученая степень	371 (32,5)	172 (31,7)		
Замужем (%)	409 (35,8)	165 (30,4)	0,03	
Наличие детей (%)	, ,	, , ,	<u> </u>	
0	437 (38,3)	217 (40,0)	0,13	
1	353 (30,9)	142 (26,2)		
≥2	351 (30,8)	183 (33,8)		
Употребление алкоголя (%)	46 (4,0)	25 (4,6)	0,58	
Пассивное курение во время беременности (%)	283 (24,8)	157 (29,0)	0,07	
Активное курение во время беременности (%)	((
Не курили	909 (79,7)	387 (71,4)		
Периодически	80 (7,0)	44 (8,1)	<10⁻³	
Постоянно	152 (13,3)	111 (20,5)		
Употребление лекарственных препаратов (%)	127 (11,1)	97 (17,9)	<10-3	
Пол ребенка (муж) (%)	529 (46,4)	276 (50,9)	0,08	
Гипотрофия ребенка (%)	193 (16,9)	50 (9,2)	<10-3	
F5 (%)	(,.)			
rs6019				
GG	669 (58,6)	280 (51,7)	6×10 ⁻³	
GC	378 (33,1)	196 (36,2)		
CC	94 (8,2)	66 (12,2)		
rs2213869	J. (U,L)	00 (1 <u>2,2</u>)		
GG	407 (35,7)	167 (30,8)	10-3	
GA	512 (44,9)	227 (41,9)		
AA	222 (19,5)	148 (27,3)		
rs6022	LLL (13,0)	170 (21,0)		
CC	356 (31,2)	146 (26,9)	0,01	
CA	504 (44,2)	227 (41,9)		
AA	281 (24,6)	169 (31,2)		

Nº 2 | Январь 2010 Medical Nature | 49

употреблению алкоголя, статусу пассивного курения (табл.). В группе преждевременных родов отмечалось большее количество незамужних, чем в группе контроля.

Относительно корреляции между курением во время беременности, полиморфизмом гена F5 и преждевременными родами получены следующие данные. По сравнению с матерями, которые не курили, постоянное курение во время беременности было в значительной мере сопряжено с повышением риска преждевременных родов (относительный риск (ОР) 1,6, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-2,3), а также с гипотрофией плода (р=-0,86). Периодическое курение во время беременности также увеличивало риск преждевременных родов и гипотрофии плода, однако статистической значимости по этому показателю достигнуто не было. Все виды однонуклеотидного полиморфизма в гене F5 ассоциировались с повышением риска преждевременных родов. Носительство одной или двух аллелей С по сравнению с генотипом GG в гаплотипе rs6019 было сопряжено с большим риском преждевременных родов (ОР 1,8, 95% ДИ 1,2-2,6 против ОР 1,3, 95%

ДИ 1.0-1.6 соответственно). Носительство одной или двух аллелей А по сравнению с генотипом GG в гаплотипе rs2213869 также было сопряжено с повышением такого риска (ОР 1,7, 95% ДИ 1,3-2,3 против ОР 1,1, 95% ДИ 0,9-1,4 соответственно). При этом в гаплотипе rs6022 носительство одной либо двух аллелей А по сравнению с генотипом СС также увеличивало риск преждевременных родов (ОР 1,6, 95% ДИ 1,1-2,1 против ОР 1,1, 95% ДИ 0,9-1,5 соответственно). Аналогично по сравнению с матерями, имеющими гомозиготный генотип (GG в гs6019, GG в гs2213869 и СС в гs6022), носительство генотипов высокого риска (СС в гs6019, AA в гs2213869 и AA в гs6022) также ассоциировалось с гипотрофией плода (p=-1,06 для гs6019; p=-0,68 для гs2213869; p=-0,65 для гs6022).

Другие факторы риска, такие как употребление алкоголя или вирусные заболевания, в сочетании с мутацией в гене F5 не ассоциировались с повышением риска преждевременных родов в такой степени, как курение.

Биологические механизмы, лежащие в основе взаимодействия материнского курения и полиморфизма гена F5 и влияния на преждевременные роды, возможно, связаны со свойством табачного дыма увеличивать вязкость крови и гематокрит (Wannamethee et al., 2005), вызывать нарушение высвобождения t-PA (активатор тканевого плазминогена) из эндотелия сосудов (Eliasson et al., 1995) и увеличивать концентрацию антигенов к t-PA в плазме (Wannamethee et al., 2005). Кроме того,

показано, что курение на протяжении беременности угнетает антикоагулянтную систему и активирует продукцию С-реактивного белка (Kafkas et al., 2007). В нескольких исследованиях также было продемонстрировано, что курение во время беременности способствует развитию гипоксии плода (Longo, 1976).

Фактор V - один из ключевых ферментов в коагуляционном каскаде, и мутации в гене, кодирующем этот фермент (F5), увеличивают риск тромбозов, закупорки сосудов в плаценте. Таким образом, курение во время беременности и полиморфизм F5 повышают коагуляцию у матери, увеличивают риск гипотрофии плода и преждевременных родов. Беременные с наличием мутации гена F5 и статусом курильщика относятся к группе повышенного риска преждевременных родов, поэтому их необходимо ставить на диспансерный учет и настоятельно рекомендовать прекращение курения для снижения потенциального риска.

http://www.springerlink.com/content/k383q1 0hu8300333/fulltext.pdf

Подготовила Татьяна Спринсян

