

5th the International Conference
on Science and Technology 2015

MEDICINE

Nikolaeva M.G., Fadeeva N.I., Serdyuk G.V., Momot A.P.

GENETIC PART OF PREMATURE RUPTURE OF THE FETAL MEMBRANES

Nikolaeva M.G., Russia, candidate of medicine Sciences,
assistant Professor, Altai State Medical University

Fadeeva N.I., Russia, doctor of medicine, professor of
department, Altai State Medical University

Serdyuk G.V., Russia, doctor of medicine, senior
researcher, Hematological Research Center, Altai department,
Ministry of Public Health and Social Development of Russian
Federation

Momot A.P., Russia, doctor of medicine, Professor,
Hematological Research Center, Altai department, Ministry of
Public Health and Social Development of Russian Federation

Abstract

The case-control study to find predictors of premature rupture of membranes (PROM) was conducted in 717 women. More than one hundred risk factors were analyzed: somatic and gynecologic health, history of infection and reproductive history, current pregnancy features and thrombogenic mutations polymorphisms test results (Factor V Leiden mutation FV, prothrombin mutation FII, polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR [Ala222Val] and plasminogen activator inhibitor-1 PAI-1 [-675 5G/4G]). Multiple logistic regression analysis explored that PROM at 37-41 weeks of gestation is genetic determined complication typical for primigravidas (OR 2.5; 95%CI 1.8-3.6; p<0.001). The increasing the risk of PROM genetic part is provided by carriage of PAI-1 5G/4G (OR 3.6; 95% CI 2.4-5.4; p<0.001) and PAI-1 4G/4G (OR 1.7; 95%CI 1.1-2.6; p=0,01).

**5th the International Conference
on Science and Technology 2015**

Keywords: premature rupture of the fetal membranes, hemostasis genes polymorphism, risk factors.

Актуальность. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) представляет собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике. Актуальность ее несомненна ввиду увеличения материнской заболеваемости, неонатальной заболеваемости и смертности [1,2,3]. Причины, вызывающие ПРПО, до конца не изучены. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) указывает на следующие факторы риска, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности(ей) окончившихся преждевременно с ПРПО; воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; травмы [4]. По мнению S.S. Daneshmand и соавт. (2002), ведущей причиной досрочного разрыва плодных оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, тогда как местное воспаление возникает вторично после ПРПО [5]. Несмотря на объем накопленных знаний о причинах ПРПО [6,7,8,9,10,11,12,13], до настоящего времени остается открытым вопрос об этиологии и группе риска данного осложнения беременности. В литературе мы не встретили сообщений, где полиморфизм в генах системы гемостаза рассматривается как фактор риска ПРПО, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – определение связи и риска ПРПО с наличием полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1*).

Материалы и методы: для установления связи и риска ПРПО с наличием полиморфизма в гене *PAI-1* при сроке беременности 38-41 недель проведено исследование случай-контроль, в которое включены 717 женщин в возрасте от 21 до 41 лет (средний возраст 29,2±4,7). Основная группа – 213 (29,7%) пациенток с разрывом плодных оболочек до начала родовой деятельности. Группа контроля - 504 (70,4%) женщины со спонтанным своевременным разрывом плодных оболочек (СРПО). Группы были сопоставимы по возрасту и социальным характеристикам. У всех беременных изучались потенциальные факторы риска ПРПО. Исследование включало в себя два этапа. На первом мы разделили все предикторы на четыре группы: 1) соматический анамнез, 2) акушерско-гинекологический и

**5th the International Conference
on Science and Technology 2015**

инфекционный анамнез, 3) течение настоящей беременности, 4) результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена метионина: мутация фактор V Лейден - *FV[Arg506Gln]*, мутация протромбина – *FII [20210 G/A]*, полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу – *MTHFR [Ala222Val]* и ингибитор активатора плазминогена I типа (*PAI-I*) [*-675 5G/4G*]. На втором этапе все значимые факторы были включены в множественный логистический регрессионный анализ. Всего проанализировано более 100 потенциальных предикторов. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6 и SPSS-20. Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез, принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли независимого, результирующего показателя, и подмножеством качественных признаков, использовался множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом включения предикторов [14].

Результаты и их обсуждение. Анализ соматического статуса беременных женщин показал, что риск ПРПО достоверно увеличивается у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) (таблица 1). Не выявлено статистически значимой связи между ПРПО с ожирением, сахарным диабетом 1 или 2 типа, заболеваниями почек, хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки и верхних дыхательных путей.

5th the International Conference
on Science and Technology 2015

Таблица 1
Соматический статус беременных женщин с ПРПО и
СРПО, (%)

Клинический фактор	Случай, n=213	Контроль, n=504	p	Некоррегированное ОШ	95% ДИ
Ожирение 1-2 степени	23,0	21,5	0,22	1,3	0,9-1,9
Хронические воспалительные заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей	39,0	41,6	0,5	1,1	0,9-1,9
Сахарный диабет 1,2 тип	0,9	1,4	0,78	0,8	0,2-3,9
НДСТ	9,4	4,6	0,007	2,5	1,3-4,8
Заболевания почек	23,0	21,7	0,22	1,3	0,9-1,9
Заболевания щитовидной железы	27,2	37,1	0,22	0,8	0,6-1,1
Гипертоническая болезнь (1, 2 степени)	1,9	2,3	0,8	0,9	0,3-3,0

Результаты и их обсуждение. Анализ соматического статуса беременных женщин показал, что риск ПРПО достоверно увеличивается у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) (таблица 1). Не выявлено статистически значимой связи между ПРПО с ожирением, сахарным диабетом 1 или 2 типа, заболеваниями почек, хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки и верхних дыхательных путей.

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что в группе беременных с ПРПО число пациенток, не имеющих гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь, было статистически достоверно выше, чем при СРПО в настоящую беременность (11,3% против 4,4%; $p=0,001$; некоррегированное ОШ 2,8; 95% ДИ 1,5-5,0). Статистически достоверными предикторами ПРПО в данном блоке явились: наличие аномалий развития матки (АРМ) и факт первой настоящей беременности. Не определено наличие взаимосвязи между фактом ПРПО в предыдущие беременности и в настоящую (таблица 2).

5th the International Conference
on Science and Technology 2015

Таблица 2

Акушерско-гинекологический анамнез беременных
женщин с ПРПО и СРПО, (%)

Акушерско-гинекологический анамнез	Случай, n =213	Контроль, n =504	P	Некоррегированное ОШ	95% ДИ
Первобеременные	48,4	29,0	<0,001	2,3	1,7-3,2
Первичное бесплодие	16,0	14,5	0,69	1,1	0,7-1,7
Вторичное бесплодие	9,4	21,0	<0,001	0,4	0,2-0,6
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	11,3	13,1	0,6	0,8	0,5-1,4
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	17,9	21,0	0,4	0,8	0,5-1,2
Без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза («условно здоровые»)	11,3	4,4	0,001	2,8	1,5-5,0
Аборты в анамнезе (повторнобеременные, первородящие)	9,4	13,7	0,14	0,65	0,4-1,1
ПРПО в анамнезе	0,9	2,0	0,5	0,5	0,1-2,6
Эндометрит в анамнезе	33,3	39,7	0,13	0,76	0,5-1,0
Лечение шейки матки (лазеркоагуляция, радиоволновой метод)	40,4	40,5	0,95	1	0,7-1,4
Миома матки	6,6	9,5	0,25	0,7	0,4-1,2
Аномалии развития матки	5,6	2,2	0,03	2,7	1,2-6,2
Гинекологические операции в анамнезе	16,4	32,7	<0,001	0,4	0,3-0,6

Наиболее значимым фактором риска ПРПО при изучении течения гестационного процесса оказалась преэклампсия средней степени тяжести, шансы излития околоплодных вод до начала родовой деятельности при данном осложнении беременности, по нашим данным, увеличиваются в

**5th the International Conference
on Science and Technology 2015**

1,5 раза (32,9% против 24,6%; $p=0,027$, некорректированное ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1-2,1) (таблица 3).

Таблица 3
Течение настоящего гестационного процесса у женщин с ПРПО и СРПО, (%)

Течение настоящей беременности	Случай, n=213	Контроль, n=504	p	Некорректированное ОШ	95% ДИ
Плацентарная недостаточность, диагностируемая до 20 недель	6,6	5,6	0,72	1,2	0,6-2,3
Плацентарная недостаточность, диагностируемая после 20 недель	17,4	32,5	<0,001	0,44	0,3-0,7
Маловодие	2,8	7,1	0,034	0,4	0,2-0,9
Многоводие	7,5	8,5	0,76	0,9	0,5-1,6
Преэклампсия средней степени	32,9	24,6	0,027	1,5	1,1-2,1
Внутриутробная задержка развития плода 1, 2 степени	9,4	10,7	0,69	0,9	0,5-1,5
Многоплодная беременность	4,2	3,4	0,73	1,3	0,6-2,9
Респираторные вирусные заболевания	11,3	11,5	1	1	0,6-1,6
Истмико-цервикальная недостаточность, серкляж	7,5	7,9	1	1	0,5-1,7
Вирусносительство (ЦМВИ, ВПГ I/II тип)	94,4	96,8	0,17	0,5	0,3-1,2
Бактериальная инфекция генитального тракта	24,9	24,2	0,92	1	0,7-1,5
Гестационный сахарный диабет	14,1	18,9	0,15	0,7	0,5-1,1
Угроза прерывания 1 триместр	47,9	52,4	0,3	0,8	0,6-1,1
Угроза прерывания 2 триместр	34,3	38,5	0,3	0,8	0,6-1,2
Угроза преждевременных родов	8,5	10,7	0,43	0,7	0,4-1,3

Не выявлено ассоциаций между риском ПРПО и многоплодной беременностью. Вирусносительство (цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) или вирус простого герпеса I/II тип (ВПГ I/II)) и наличие бактериальной инфекции генитального тракта также не явились фактором риска дородового разрыва плодных оболочек. Наряду с

**5th the International Conference
on Science and Technology 2015**

общепринятыми факторами риска ПРПО мы проанализировали результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов. Наиболее значимым из изученных тромбогенных полиморфизмов в данном блоке оказалось носительство полиморфизма *PAI-1*. Выявлена высокая степень ассоциации гетерозиготного носительства *PAI-1 [-675 5G/4G]* с ПРПО при доношенной беременности (некоррегированное ОШ 2,2; 95% ДИ 1,6-3,0). Гомозиготное носительство *PAI-1 [-675 4G/4G]* определено в основной группе у 23,0% женщин, против 15,3% в группе контроля ($p=0,017$), увеличивая шансы дородового излития околоплодных вод в 1,6 раза (95% ДИ 1,1-2,5) (таблица 4).

Таблица 4
Результаты тестирования беременных женщин с ПРПО и СРПО на тромбогенные полиморфизмы генов гемостаза и обмена метионина, (%)

Тромбогенный полиморфизм	Случай, n=213	Контроль, n=504	P	Некоррегированное ОШ	95% ДИ
<i>PAI-1 G4/G5</i>	56,4	37,1	<0,001	2,2	1,6-3,0
<i>PAI-1 G4/G4</i>	23,0	15,3	0,017	1,6	1,1-2,5
<i>MTHFR [Ala222Val] C/T</i>	39,4	44,1	0,28	0,8	0,6-1,1
<i>MTHFR [Ala222Val] T/T</i>	5,6	6,4	0,86	0,9	0,4-1,7
<i>F II [20210 G/A]</i>	1,9	4,7	0,089	0,4	0,1-1,1
<i>F II [20210 A/A]</i>	0,0	0,4	1	0,5	0,02-9,8
<i>FV G/A</i>	1,9	5,2	0,063	0,4	0,1-1,0
<i>FV A/A</i>	-	-	-	-	-
Нормозигота	13,2	22,6	0,003	0,5	0,3-0,8

Мы не нашли ассоциаций между риском дородового разрыва плодных оболочек и носительством *FV G/A*, *F II [20210 G/A]* и *MTHFR [Ala222Val] C/T*. Включение всех наиболее значимых из изученных нами факторов в регрессионную модель позволило выявить наиболее независимые и постоянные из них, это: первая настоящая беременность, гетеро- и гомозиготное носительство полиморфизма *PAI-1 G4/G5* (таблиц 5). Другие же предикторы после коррекции наоборот утратили свои позиции.

**5th the International Conference
on Science and Technology 2015**

Таблица 5

Коррегированное отношение шансов для наиболее
значимых предикторов ПРПО при доношенной беременности*

Факторы	Коррегированное ОШ	95% ДИ	P
Первобеременные	2,5	1,8-3,6	<0,001
<i>PAI-1 G4/G5</i>	3,6	2,4-5,4	<0,0001
<i>PAI-1 G4/G4</i>	1,7	1,1-2,6	<0,001

*коррекция проводилась на все предикторы, представленные в таблице

Наше исследование позволило определить, что при доношенной беременности полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена I типа является значимым фактором риска ПРПО: гетерозиготное носительство полиморфизма *PAI-1*, увеличивает шанс ПРПО в 3,6 раза (95%ДИ 2,4-5,4; $p=6 \cdot 10^{-10}$), гомозиготное в 1,7 раза (95%ДИ 1,1-2,6; $p=0,01$).

Заключение. Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что при доношенной беременности ПРПО генетически детерминированное осложнение, характерное для первобеременных женщин, в связи с чем, методы его профилактики весьма затруднительны. Высокая степень ассоциации ПРПО с НДСТ обосновывают необходимость и актуальность исследований, направленных на дальнейший поиск генетических предикторов ПРПО, в том числе при заболеваниях соединительной ткани, с целью прогноза возможных осложнений беременности.

References:

- [1] Bolotskikh V.M. Premature rupture of membranes at term pregnancy: forecasting, pathogenesis, the management of pregnancy and delivery. Extended abstract of Dr. med. sci. dissertation. St. Petersburg, 2013. 38 p. (in Russian)
- [2] Kozlovskaya I.A. Clinical course features of term labor with preterm rupture of membranes. Extended abstract of Cand. med. sci. dissertation. Irkutsk, 2009, 28 p. (in Russian).
- [3] Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage: A guide for practitioners. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2010. 536 p. (in Russian)
- [4] Aleev I.A. Premature rupture of membranes. Information Letter / Edited by V.E. Radzinskiy, I.M. Ordiyants. Moscow, Mediabyuro StatusPraesens, 2011. 20 p. (in Russian)
- [5] Daneshmand SS, Chmait RH, Moore TR, Bogie L. // Preterm premature rupture of membranes: vascular

**5th the International Conference
on Science and Technology 2015**

- endothelial growthfactor and its association with histologic chorioamnionitis.// Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov; 187 (5) : 1131-6.
- [6] Glukhova T.N., Salov I.A., Arzhaeva I.A. Risk factors of premature rupture of membranes at pervoverhovnyh Fundamental research, 2011, no. 11, pp. 30-32 (in Russian)
- [7] Sannikova M.V. Contemporary conceptions about the role of polymorphisms of genes in the development of complications of pregnancy (literature review) Akusherstvo i ginekologija. 2012. no. 4. pp. 14-28 (in Russian).
- [8] Kan N.E., Sannikova M.V., Donnikov A.E., Klimantsev I.V., Amiraslanov E.Yu., Lomova N.A., Kesova M.I., Kostin P.A., Tyutyunnik V.L., Sukhikh G.T. Clinical and molecular genetics risk factors of premature rupture of membranes Akusherstvo i ginekologija, 2013. no. 4, pp. 14-28 (in Russian).
- [9] Tonoyan L.A. Obstetric Management of preterm rupture of membranes Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov. 2009. no.1. pp. 18-22 (in Russian).
- [10] Joyce E.M., Moore J.J., Sacks M.S. Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: review and implications. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 144(Suppl. 1): S121-7.
- [11] Pale A.C., Sandrim V.C., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension. Clin. Biochem. 2008; 41(10-11): 875-80.
- [12] Salov I.A., Arzhaeva I.A. Metabolism features of steroid hormones and hormonal status of the fetus in premature rupture of membranes // Modern problems of science and education. 2014. №4. C. 325 (in Russian).
- [14] Zhou Q, Zhang W, Xu H, Liang H, Ruan Y, Zhou S, Li X: Risk factors for preterm premature rupture of membranes in Chinese women from urban cities // Int J Gynaecol Obstet. 2014 Dec;127(3):254-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.06.020. Epub 2014 Aug 13.
- [15] Trukhacheva N.V., Pupyrev N.P. A practical guide to the statistical analysis of experimental data. Barnaul, 2010. 249 p. (in Russian).