

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛЕЙКОМАЛАЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Сайфутдинова С.Р.

*Ташкентский институт
усовершенствования врачей, кафедра
неврологии детского возраста
им. Шамансурова Ш.Ш.
Республика Узбекистан, Ташкент*

В последние годы в связи со значительной распространенностью и неуклонным ростом приобретает особую актуальность проблема недоношенных детей, родившихся с низким весом, недостаточности достоверных родовых прогнозов неблагоприятных первичных результатов, например, развития кровоизлияния в желудочки головного мозга (ВЖК), перивентрикулярной лейкомалации (ПВЛ), мы считаем возможным, что генетические варианты факторов свертываемости могут играть роль в развитии определенных состояний заболевания у детей, родившихся с низким весом.

Одним из основных направлений является молекулярно-генетическое исследование по выявлению так называемых генов-кандидатов. Однако, исследования результатов замера генетического фона, еще находятся на ранней стадии.

Для подтверждения предварительных исследований генетических связей на церебрально-васкулярные нарушения мы изучили воздействие генетических вариантов, биохимически связанных с гемостазом (фактор V Лейдена, протромбин G20210A, фактор VII—323 del/ins и фактор XIII—Val34Leu) на большое количество детей, родившихся с недостаточным весом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 200 новорожденных от матерей, родившихся в НИИ акушерства и гинекологии МЗ РУз, а также в отделении ОПН №5 больницы Миробадского района, изучили влияние вариантов генов, участвующих в гемостазе, родившихся со слишком маленьким весом, с 2007 по 2009 года (включая критерии: срок гестации с 28 до 36 недель, вес при рождении — 1500 гр; исключая критерии: летальные мальформации, хромосомно-наследственные заболевания: трисомия 13 и трисомия 18). Недоношенные дети родившиеся со сроком гестации возрасте 23–26 недель не включались в наше исследование, так как процент смертности в этой группе очень высок. У многих гомозиготных детей от родителей одной узбекской национальности, был идентичный генетический фон порядка от 50% до 100%. Это большое генетическое влияние вносит путаницу в клинические данные, т.е. генотипные / фено-

типные связи чаще отмечаются у детей, чем у родившихся от брака различной национальности. Тем не менее, эти связи могут возникать из-за других генетических факторов, которые не исследовались. Для этого было взято распределенные по соответствующим номерам образцов ДНК детей.

Было проведено исследование генетических ассоциаций большого числа комплексных заболеваний, для определения групп повышенного риска. Эти тромбофилические расстройства включают мутацию фактора V Лейдена, которая делает фактор V устойчивым к расщеплению активированного протеина C, и мутации протромбина G20210A, связанными повышенной концентрацией протромбина в плазме.

Для достижения сбалансированного гемостаза, структура фибрина тромба в значительной степени зависит от активности фактора XIII. Фактор XIII катализирует образование связей между фибринами мономеров и включает различные адгезивные и антифибринолитические протеины в окончательный фибрин тромба, что повышает механическую прочность. Было проведено несколько исследований функционального влияния фактора XIII полиморфизмов гена на структуру фибринового сгустка и риск гемостатического дисбаланса (исследования Коббервига и Вильямса). Полиморфизм фактора XIII—Val34Leu является наиболее изученным генетическим вариантом, т.к. перенесение аллели фактора XIII—Leu 34 биохимически связано с образованием сетчатой структуры фибрина с более тонкими волокнами, меньшими порами, и изменением характеристик проникновения, по сравнению сгустками фибрина, образующимися при гомозиготности фактора XIII—Val34Leu. Воздействие концентраций протромбина на структуру сгустков показывает, что более тонкие сгустки более устойчивы к фибринолизу и сопутствующему повышенному риску развития тромбоза. В отношении фактора свертываемости VII, было описано много полиморфизмов, связанных с изменением уровней фактора VII. Два полиморфизма оказались связанными с повышением уровней фактора VII и риска церебрально-васкулярных заболеваний (фактор VII—C122T). Другие генетические варианты фактора VII, включая полиморфизм интрона 7 и R353Q, связаны со снижением уровней фактора VII, которые могут оказывать самое различное влияние на гемостатический баланс (исследовано Мариани и др.). Стимулятор фактора VII—323del/ins (323 A1/A2) приводит к 20% снижению коэффициента деятельности коагулянта фактора VII.

В отношении воздействия полиморфизма фактора XIII—Val34Leu на неврологический краткосрочный исход у детей, родившихся со слишком низким весом, когда у детей — носителей полиморфизма фактора XIII—Val34Leu был повышен риск нарушений белого вещества мозга (ПВЛ 1–2ст.). Кроме того, аллели фактора

XIII-Leu34 могут быть защитным фактором при рождении детей со сроком гестации 23 недель.

Клинико-лабораторные методы исследований включали анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей, течения настоящей беременности. Данные рентгенографии грудной клетки, нейросонография и доплерография сосудов головного мозга, а также другие исследования в сочетании с общепринятой тактикой наблюдения за новорожденными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При исследовании 200 детей, родившихся с недостаточным весом, после исключения детей от брака одной узбекской национальности, осталось 109 детей. В этой популяции, генотипирование было успешным в 73 случаях (фактор Лейдена), 76 (мутация протромбина **G20210A**), 74 (полиморфизм фактора VII-323del/ins), и 78 (фактор XIII-Val34Leu; 98%–99%). Распределение полиморфизма генов гемостаза у детей, родившихся с недостаточным весом составило равенство Харди-Вайнберга.

При обследовании детей родившихся с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ), как повышение эхоплотные поражения, которые, со временем, могут перейти в порэнцефалическую кисту и перивентрикулярными кровоизлияниями, которые распределились по степени: ПИВК I была, определена как кровь в областях зародышевой матрицы, II-я степень, как система с ≤50% вентрикулярного объема или вентрикулярного растяжения, III-я степень, как кровь в вентрикулярной системе >50% вентрикулярного объема или вентрикулярного растяжения, а IV-я степень, как кровь в вентрикулярной системе и паренхиматозном поражении с последующей паренхиматозной деструкцией.

Генотипирование — все полиморфизмы обнаруживались посредством полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа. Праймеры и ДНК-последовательности были отобраны. Полимеразная цепная реакция для мутации фактора V Лейдена и протромбина **G20210A**, производилась, как описано ранее. Пары праймеров для обнаружения полиморфизма фактора XIII-Val34Leu были 5' CAT GCC TTT TCT GTT GTC TTC-3' и 5'-TAC CTT GCA GGT TGA CGC CCC GGG GCA CTA-3' (Ddel-digest) и 5'-GGC CTG GTC TGG AGG CTC TCT TC-3' и 5'-GAG CGG ACG GTT TTG TTA CCA CCG-3' (Ddel-digest) и 5' GGC CTG GTC TGG AGG CTC TCT TC-3' и 5'-GAG CGG ACG GTT TTG TTA CCA CCG-3' (*HindIII* digest) для мутации фактора VII-323del/ins.

На основании этих данных, будет достаточно для обнаружения общей разницы частот носителей между детьми, родившимися с недостаточным весом или исследованных здоровых детей — 5% (протромбин **G20210A** и фактора XIII-Val34Leu) до 9% (фактор VII ins/del).

Ожидаемые частоты носителей для узбекской популяции гомозиготного или гетерозиготного фактора V Лейдена — 4,9%, протромбина **G20210A** — 3,0%, и фактора VII-121del/ins — 19,9% и гомозиготного полиморфизма фактора Val34Leu у 3%.

ВЫВОДЫ

Исследованные 200 недоношенных детей, после исключения родителей от брака только узбекской национальности, осталось 109 детей. В этой популяции, генотипирование было успешным в 73 случаях (фактор Лейдена), 76 (мутация протромбина **G20210A**), 74 (полиморфизм фактора VII-323del/ins), и 78 (фактор XIII-Val34Leu; 98%–99%). Распределение полиморфизма генов гемостаза у детей, родившихся с недостаточным весом составило равенство Харди-Вайнберга.

В заключение следует подчеркнуть, что показатели влияния факторов тромбофилического риска, таких, как фактор V Лейдена и мутация протромбина **G20210A** на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ у недоношенных детей. Напротив, генетически обоснованные низкие уровни факторов свертываемости, такие, как полиморфизм стимулятора фактора VII-323del/ins могут не только увеличить риск внутричерепного кровоизлияния (как показали исследования у взрослых), но, также, влияют на расстройство мозгового кровообращения у преждевременно родившихся детей, например, на развитие перивентрикулярной лейкомаляции.

Список литературы

1. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Ветров В.П. Состояние и перспективы генетического консультирования в педиатрии// Педиатрия. — 1991. — № 8. — С. 57–61.
2. Bianchi D.W. Prenatal diagnosis by analysis of fetal cells in maternal blood.// J. Pediatr. — 1995. — Vol. 127. — № 6. — P. 847–856.
3. Roy J.C., Johnsen J., Breese K. Fragile X syndrome, wnlil is the impact of diagnosis on families.// Dev. Brain. Dys. — 1995.

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ПАХОВОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

Шапошников Ю.Ю., Мустафин Д.Г.,
Срибный И.В.

ГОУ ВПО «Астраханская медицинская
академия», Астрахань, Россия

С целью определения ранней воспалительной реакции тканей брюшной стенки при различных способах герниопластики (в том числе с применением синтетического имплантата) проведено сравнительное изучение содержания ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО-α и СРБ в сыворотке крови иммуноферментным методом в динамике у 31 больного после паховой герниопластики. Основную группу составили 18 больных после пластики пропиленовой сеткой и 13 — группу сравнения после традиционной аутопластики. Контрольную группу составили 14 доноров. В 25 случаях осложнений не было. У 6 больных отмечались инфильтраты паховой области и серомы (у 3 — в основной и еще у 3 — группе сравнения). Развитие раневых осложнений кон-