

ЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПІЧНИХ І ФЕНОТИПІЧНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківськ, Україна

УДК 577.21+612.11+618.53

З. Р. Кочерга

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна

С целью оценки значения ассоциаций антигенов групп крови системы АВ0 и резус-системы с риском развития задержки внутриутробного развития проведено комплексное клинично-генетическое обследование 689 здоровых новорожденных и 622 больных новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития. Анализ антигенов групп крови системы АВ0 среди новорожденных с задержкой внутриутробного развития показал, что в 1,80 раза преобладали фенотипы АВ (IV) по сравнению со здоровыми новорожденными ($\chi^2=19,37$, $p=0,0001$). Большую вероятность развития синдрома задержки внутриутробного развития имели резус-положительные мальчики по сравнению с резус-отрицательными. Среди новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития достоверное преимущество имели носители фенотипа 0 (I) Rh⁺ ($\chi^2=7,47$, $p=0,006$). Высокий относительный риск формирования задержки внутриутробного развития обнаружен у 0 (I) Rh⁺ мальчиков и 0 (I) Rh⁻ девочек по сравнению с новорожденными с АВ (IV). Резистентными к задержке внутриутробного развития могут быть девочки с фенотипами 0 (I) Rh⁺; В (III) Rh⁺ и 0 (I) Rh⁻; мальчики — А (II) Rh⁺ и 0 (I) Rh⁻.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, новорожденные, фенотипы системы крови АВ0 и резус-системы, генетическая предрасположенность.

UDC 577.21+612.11+618.53

Z. R. Kocherha

IMPORTANCE OF GENOTYPIC AND PHENOTYPIC MARKERS FOR THE DETERMINATION OF GENETIC PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine

Complex clinicogenetic examination of 689 healthy newborns, who made up the control group, and 622 patients with intrauterine growth retardation (IUGR) syndrome was performed with the aim to evaluate the significance of associations of blood-group antigens (AB0 and Rh systems) with the risk of intrauterine growth retardation (IUGR) development. χ^2 method and odds ratio were used to statistically analyze the obtained results of the investigation. The analysis of inheritance regularities of IUGR associated with gender has revealed that in 54% of cases this syndrome was transmitted through the maternal side, in 28% — through the paternal side and in 18% — through both sides. Taking into account the blood group antigens of the AB system, individuals with AB (IV) phenotype appeared among newborns with IUGR 1.80 times more often as compared to healthy newborns ($\chi^2=19.37$; $p=0,0001$). The likelihood of IUGR development was higher in Rh positive male-infants as compared to Rh negative ones. Newborns with 0 (I) Rh⁺ phenotype had significant preference among newborns with IUGR ($\chi^2=7.47$; $p=0.006$). The highest relative risk of IUGR formation was revealed in 0 (I) Rh⁺ male-infants and 0 (I) Rh⁻ female-infants versus AB (IV) newborns. Rh positive female newborns with 0(I) and B (III) phenotypes, as well as Rh negative female newborns with 0 (I) phenotype and male newborns who are the carriers of A (II) Rh⁺ or Rh⁻ and 0 (I) Rh⁻ may be resistant to the IUGR development. A prospect for further research in this area is to identify molecular-genetic markers of IUGR syndrome development.

Key words: intrauterine growth retardation, newborns, AB0 and Rh blood systems' phenotypes, genetic predisposition.

Вступ

Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) є однією з причин перинаталь-

ної захворюваності та смертності [1]. У новонароджених зі ЗВУР виникають порушення процесів адаптації до позаутробного життя, частіше трап-

ляються респіраторний дистрес-синдром, сепсис, бронхолегенева дисплазія, інтравентрикулярні крововиливи в неонатальному періоді, порушен-



ня когнітивних функцій, дисгармонійність у фізичному розвитку та затримка темпів психомоторного розвитку. Комплексне лікування дітей зі ЗВУР потребує значних соціальних і економічних затрат.

За даними ВООЗ, кількість новонароджених зі ЗВУР коливається від 31,1 % в Центральній Азії до 6,5 % у розвинутих країнах Європи. У США ЗВУР зустрічається у 10–15 % пологів, при цьому виражена інтранатальна гіпоксія спостерігається у 30 % таких дітей. В акушерській практиці в Росії даний синдром відмічається у 2,4–17,0 %, в Україні — у 5–17,6 % випадків [2]. Окрім того, ЗВУР — друга після недоношеності причина народження дітей з малою масою тіла. Кількість дітей зі ЗВУР становить 30,1 % від числа недоношених новонароджених, із яких близько 23 % — серед дітей з дуже малою і 38 % — з екстремально малою масою тіла.

У зв'язку з вищеописаним, дослідження механізму виникнення ЗВУР як мультифакторної патології (МФП), спричиненої екзо- й ендогенними чинниками, є актуальним питанням сучасної перинатології. З позицій предиктивного напряму медицини, використання молекулярно-генетичного методу може забезпечити визначення внеску спадкового фактора у формування ЗВУР. Однак впровадження молекулярної діагностики має певні обмеження для широкого застосування через відсутність відповідних лабораторій, кваліфікованих спеціалістів у багатьох регіонах України. Тому пошук генетичних маркерів, які тісно асоційовані з генами схильності до МФП та легко визначаються з використанням методик, відтворюваних у клінічних умовах, є важливим завданням практичної медицини. Застосування критеріїв, матеріально необтяжених і доступних нео-

натологам і сімейним лікарям, щодо ризику виникнення ЗВУР дозволить передбачити ймовірність розвитку даної патології і може сприяти розширенню первинної профілактики [3]. Окрім того, необхідні базові показники для кожної конкретної популяції, що передбачає скринінгову програму з урахуванням генетико-демографічних процесів. Накопичення даних про генетичну структуру різних груп населення дозволить прогнозувати стан захворюваності, смертності, розробляти заходи доклінічної діагностики з подальшим зменшенням генетичного тягара популяції [4; 5].

Мета дослідження — оцінити значення асоціацій антигенів груп крові системи АВ0 і резус-системи з ризиком розвитку ЗВУР.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети проведено комплексне клініко-генетичне обстеження 689 здорових новонароджених (357 дівчаток і 332 хлопчики), які становили контрольну групу, та 622 хворих новонароджених із синдромом ЗВУР (290 дівчаток і 332 хлопчики) — жителів Івано-Франківської області. Діагноз встановлювали згідно з рекомендованими критеріями наказу МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні». До групи обстежених увійшли новонароджені з симетричним (пропорційним або гіпопластичним) варіантом ЗВУР, коли у дітей спостерігається дефіцит маси тіла, пропорційне відставання довжини тіла та обводу голови від середньостатистичних параметрів. Досліджувалися родини, в яких зареєстровано народження дітей зі ЗВУР. При формуванні вибірки обстежених було

виключено вплив шкідливих факторів середовища (проживання на забруднених територіях, професійні шкідливості, шкідливі звички, екстрагенітальна патологія, особливості харчування тощо). Такий підхід, дозволив визначити роль генетичних факторів у формуванні синдрому ЗВУР плода. Для аналізу асоціацій між розвитком синдрому ЗВУР й антигенами груп крові системи АВ0 і резус-системи використано стандартний статистичний метод визначення відносної частоти ризику (X) виникнення певного захворювання [6]. Для цього у двох вибірках (хворі та контрольна група) порівнювали частоти двох ознак, наприклад, А проти 0 або А + В + АВ проти 0.

$$X = \frac{A \text{ (хв.)} \cdot 0 \text{ (к.)}}{0 \text{ (хв.)} \cdot A \text{ (к.)}}$$

Якщо відношення А/0 було однаковим у двох вибірках — асоціація відсутня. Значення X дорівнювало 1 за відсутності відмінностей між порівнюваними групами осіб. За наявності асоціації значення X перевищуватиме 1, при цьому ступінь підвищення характеризуватиме величину ризику. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували метод χ^2 (програма Statistika 10.0) і відношення шансів (Odds Ratio (OR)) [7; 8].

Результати дослідження та їх обговорення

Для об'єктивної оцінки внеску спадкових чинників у розвиток ЗВУР нами проаналізовано частоту аналогічної патології у родичів різного ступеня спорідненення, які теоретично мали різну кількість генів з пробандами. Обтяжений спадковий анамнез щодо народження дитини з малою масою тіла (недоношеність або ЗВУР) у досліджених родовах коливався від 11 до 32 %. При цьому спадкова схильність до



ЗВУР серед родичів I та II ступенів споріднення у 2,1 разу була вищою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Аналіз закономірностей успадкування ЗВУР, пов'язаних зі статтю, виявив, що в 54 % випадків даний синдром передавався за материнською лінією, у 28 % — за батьківською та у 18 % — за обома лініями.

Серед усіх проаналізованих родоводів у 7 % жінок, які народили дитину із синдромом ЗВУР, не відмічено екстрагенітальної патології, ускладненого перебігу вагітності та впливу несприятливих соціально-економічних факторів, що дає змогу припустити роль реалізації генетичного компонента у виникненні даної патології плода.

З цією метою проведено аналіз кількісного та відносного розподілу здорових новонароджених і новонароджених із синдромом ЗВУР за фенотипами системи крові АВ0 та резус-системи. Встановлено, що синдром ЗВУР частіше розвивався за наявності фенотипів 0 (I) та А (II) (рис. 1, а, табл. 1). Водночас новонароджені з даним синдромом з фенотипами В (III) та АВ (IV) відповідно 22,99 та 19,93 %. Серед здорових новонароджених і новонароджених зі ЗВУР відносна кількість осіб з фенотипом В (III) практично не відрізнялася і становила 22,93 та 22,99 % відповідно, а особи з фенотипом АВ (IV) серед новонароджених зі ЗВУР траплялися у 1,80 разу частіше порівняно зі здоровими новонародженими.

Для визначення асоціації синдрому ЗВУР з антигенами резус-системи проведено аналіз на його носійство у всіх обстежених новонароджених (рис. 1, б). Кількість резус-позитивних новонароджених дорівнювала 1115 (85,05 %) осіб, резус-негативних — 196 (14,95 %). Серед здорових новонароджених

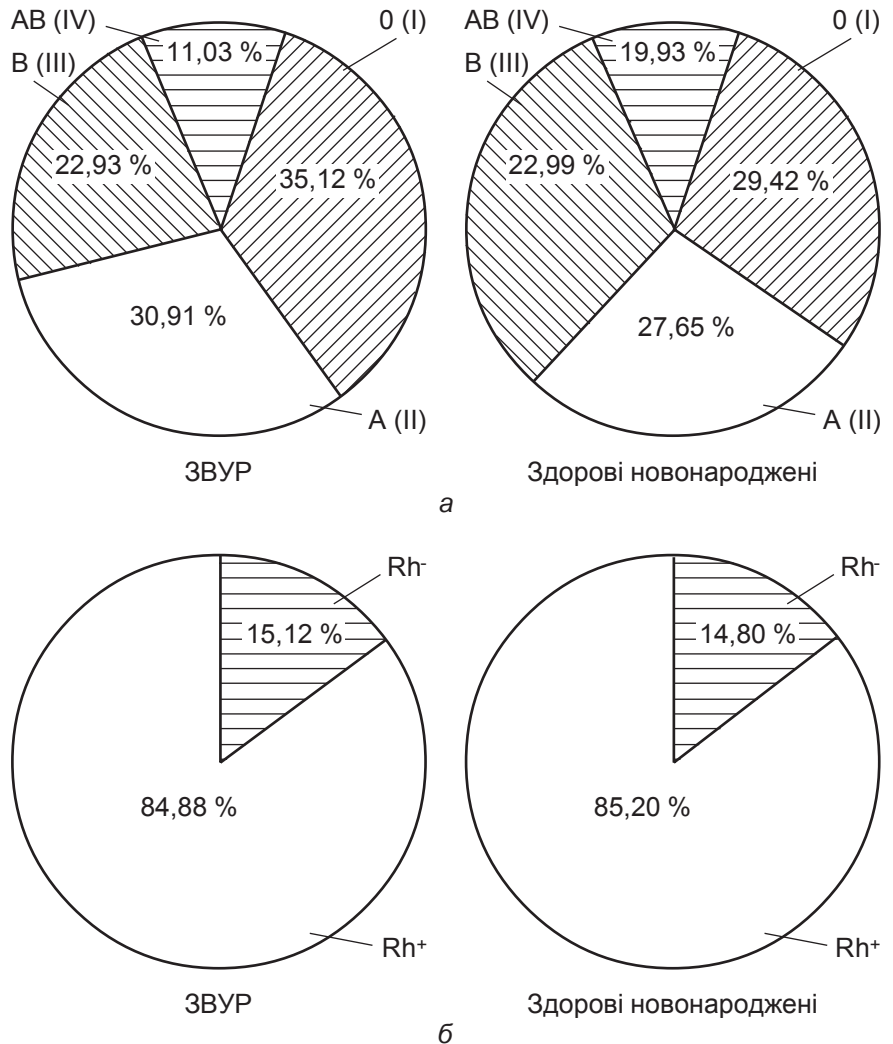


Рис. 1. Кількісний та відносний розподіл здорових новонароджених і новонароджених із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку (симетричний варіант) за групами крові системи АВ0 (а) та Rh-системи (б)

і новонароджених із синдромом ЗВУР переважали носії резус-антигену 85,19 та 84,88 % відповідно, резус-негативні новонароджені становили 14,81 та 15,12 % відповідно серед здорових новонароджених і но-

новонароджених із синдромом ЗВУР.

За частотою антигенів системи АВ0 і Rh резус-позитивних пацієнтів поділили так: 0 (I) > А (II) > В (III) > АВ (IV) в обох групах обстежених (табл. 2). Се-

Таблиця 1
Розподіл частот фенотипів системи АВ0 у здорових новонароджених і новонароджених із симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

Група крові системи АВ0	Здорові новонароджені	ЗВУР	χ^2	OR	p
0 (I)	242	183	4,59	0,77 (0,61–0,97)	0,032
A (II)	213	172	1,52	0,85 (0,67–1,08)	0,217
B (III)	158	143	0,001	1,0 (0,78–1,30)	0,968
AB (IV)	76	124	19,37	2,01 (1,47–2,73)	0,0001



Розподіл частот фенотипів системи АВ0 та резус-системи у здорових новонароджених і новонароджених із симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

Група крові системи АВ0	Кількість здорових новонароджених Rh ⁺ (%)	Кількість новонароджених зі ЗВУР Rh ⁺ , абс. (%), χ^2 , p, OR,	Кількість здорових новонароджених Rh ⁻ , абс. (%)	Кількість новонароджених зі ЗВУР Rh ⁻ , абс. (%), χ^2 , p, OR
0 (I)	218 (37,13)	154 (29,16) $\chi^2=7,47$, p=0,006, OR=0,70 (0,54–0,90)	24 (23,52)	29 (30,85) $\chi^2=0,98$, p=0,321, OR=1,45 (0,77–2,70)
A (II)	184 (31,34)	150 (28,40) $\chi^2=1,01$, p=0,316, OR=0,87 (0,67–1,12)	29 (28,43)	22 (23,40) $\chi^2=0,41$, p=0,523, OR=0,77 (0,41–1,46)
B (III)	132 (22,48)	122 (23,10) $\chi^2=0,03$, p=0,861, OR=1,04 (0,78–1,37)	26 (25,49)	21 (22,34) $\chi^2=0,12$, p=0,727, OR=0,84 (0,44–1,62)
AB (IV)	53 (9,02)	102 (19,31) $\chi^2=23,7$, p=0,001, OR=2,41 (1,68–3,42)	23 (22,54)	22 (23,40) $\chi^2=0,001$, p=0,978, OR=1,05 (0,54–2,03)

ред резус-негативних дітей відмічено інший розподіл: A (II) > B (III) > 0 (I) > AB (IV) — у здорових новонароджених та 0 (I) > A (II) = AB (IV) > B (III) — у новонароджених із синдромом ЗВУР.

Таким чином, у вибірці дітей із синдромом ЗВУР найбільше було носіїв антигенів 0 (I) Rh⁻, 0 (I) Rh⁺ та A (II) Rh⁺. Однак достовірну перевагу мали новонароджені з фенотипом 0 (I) Rh⁺.

Виявлення відносного ризику розвитку ЗВУР залежно від антигенів АВ0 проти контролю проводилося окремо для осіб чоловічої та жіночої статі (табл. 3). Як видно з даних табл. 3, у дівчаток найсуттєвіші асоціації встановлено між ЗВУР та A (II) порівняно з носіями антигенів B (III). Дещо менший відносний ризик мали особи з 0 (I) порівняно з B (III) та A (II) порівняно з AB (IV). Високий відносний ризик зберігався у дівчаток із ЗВУР з 0 (I) порівняно з B (II) та AB (IV). У хлопчиків найвищий ризик виникнення ЗВУР пов'язаний із фенотипом B (III) та 0 (I) проти AB (IV). На відміну від дівчаток, хлопчики з фенотипом A (II) не мали ризику захворіти на ЗВУР. Аналізом асоціацій між носіями груп крові системи Rh і ЗВУР

виявлено більшу ймовірність виникнення синдрому у резус-позитивних хлопчиків порівняно з резус-негативними. У дівчаток такої закономірності не відмічено.

Закономірним продовженням роботи було виявлення асоціацій між антигенами груп крові систем АВ0 і Rh та ЗВУР (табл. 4). Найбільший ризик виникнення ЗВУР був у резус-

позитивних дівчаток з фенотипами A (II) порівняно з B (III) і AB (IV). Серед резус-негативних дівчаток величина відносного ризику розвитку даної патології була найбільшою при фенотипі 0 (I) порівняно з AB (IV), а також при A (II) порівняно з AB (IV) та B (III). У хлопчиків найбільший ризик виникнення ЗВУР пов'язаний з фенотипами 0 (I) Rh⁺ та B (III) Rh⁺

Таблиця 3

Асоціації між антигенами груп крові системи АВ0 і симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

Порівнювані групи, система АВ0	Величина відносного ризику порівняно з контролем	
	Дівчатка	Хлопчики
0 : A	0,68	1,85
0 : B	1,65	0,89
0 : AB	1,34	3,92
A : 0	1,37	0,54
A : B	2,44	0,49
A : AB	1,37	2,13
B : AB	0,77	4,38
Система резус Rh ⁺ : Rh ⁻	0,96	1,10

Таблиця 4

Асоціації між антигенами груп крові систем АВ0, Rh і симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

Порівнювані групи, системи АВ0 і Rh	Величина відносного ризику порівняно з контролем	
	Дівчатка	Хлопчики
0 Rh ⁺ : A Rh ⁺	0,71	2,07
0 Rh ⁺ : B Rh ⁺	1,22	1,01
0 Rh ⁺ : AB Rh ⁺	1,39	7,34
A Rh ⁺ : B Rh ⁺	2,59	0,49
A Rh ⁺ : AB Rh ⁺	1,96	3,54
B Rh ⁺ : AB Rh ⁺	0,75	7,25
0 Rh ⁻ : A Rh ⁻	0,48	0,85
0 Rh ⁻ : B Rh ⁻	1,01	0,44
0 Rh ⁻ : AB Rh ⁻	4,36	3,22
A Rh ⁻ : B Rh ⁻	2,09	0,52
A Rh ⁻ : AB Rh ⁻	2,25	0,72
B Rh ⁻ : AB Rh ⁻	1,07	1,3



порівняно з АВ (IV) Rh⁺. Меншу ймовірність формування ЗВУР встановлено для носіїв фенотипу А (II) Rh⁺ порівняно з АВ (IV) Rh⁺. Серед резус-негативних хлопчиків найвищий показник відносного ризику виникнення ЗВУР зареєстровано у носіїв 0 (I) порівняно з АВ, як і у дівчаток. Статевий диморфізм за генетичною схильністю до синдрому ЗВУР полягав у найвищому генетичному ризику (7,25) у резус-позитивних хлопчиків з фенотипом В (III) порівняно з АВ (IV), у дівчаток з таким фенотипом відносний ризик не визначався. У резус-позитивних хлопчиків для фенотипів 0 (I) та А (II) порівняно з АВ (IV) величина відносного ризику була відповідно у 5,28 та 1,80 разу більшою, ніж у дівчаток.

Таким чином, отримані дані засвідчили, що резус-позитивні дівчатка з фенотипами 0 (I) та В (III) і резус-негативні дівчатка з фенотипом 0 (I) можуть бути резистентними до ЗВУР. Серед хлопчиків, які є носіями антигенів А (II) Rh⁺ і Rh⁻ та 0 (I) Rh, не виявлено схильності до формування ЗВУР.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у виявленні молекулярно-генетичних маркерів формування синдрому ЗВУР.

Висновки

1. За антигенами груп крові системи АВ0 серед новонароджених із синдромом ЗВУР переважали у 1,80 разу фенотипи АВ (IV) порівняно зі здоровими новонародженими ($\chi^2=19,37$; $p=0,0001$). Більшу ймовірність розвитку синдрому ЗВУР мали резус-позитивні хлопчики, ніж резус-негативні.

2. Серед новонароджених із синдромом ЗВУР достовірну перевагу мали носії фенотипу 0 (I) Rh⁺ ($\chi^2=7,47$ $p=0,006$). Найвищий відносний ризик формування синдрому ЗВУР виявлено у 0 (I) Rh⁺ хлопчиків і 0 (I) Rh⁻ дівчаток порівняно з новонародженими з АВ (IV).

3. Резистентними до ЗВУР можуть бути дівчатка з фенотипами 0 (I) Rh⁺ і В (III) Rh⁺ та 0 (I) Rh⁻; хлопчики — А (II) Rh⁺ і 0 (I) Rh⁻.

ЛІТЕРАТУРА

1. Макаров О. В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии / О. В. Макаров, П. В. Козлов, Д. В. Насырова // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2003. – № 6. – С. 18–22.

2. Клімов В. А. Корекція ендотеліальної дисфункції при синдромі затримки розвитку плода / В. А. Клімов // Нова медицина. – 2005. – № 5. – С. 66–69.

3. Чернюк Н. В. Значення генотипічних і фенотипічних маркерів для визначення спадкової схильності до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Н. В. Чернюк // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 51–55.

4. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяциях / Ю. П. Алтухов. – М. : Академкнига, 2003. – 431 с.

5. Балановская Е. В. Русский генотип на русской равнине / Е. В. Балановская, О. П. Балановский. – М. : Луч, 2007. – 416 с.

6. Наследственные болезни : нац. руководство / под. ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.

7. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2003. – Т. 32, № 4. – С. 138–144.

8. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113–119.

REFERENCES

1. Makarov O.V., Kozlov P.V., Nasyrova D.V. Fetal growth retardation syndrome: modern approaches to pharmacotherapy. *Rosiytskyi vestnik akushera-ginekologa*. 2003; 6: 18-22.

2. Klimov V.A. Correction of endothelial dysfunction at intrauterine

growth retardation syndrome. *Nova medytsyna* 2005; 5: 66-69.

3. Cherniuk N.V. Importance of genotypic and phenotypic markers for the determination of genetic predisposition to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Bukovynskiy meduchnyi visnyk* 2008; 12 (3); 51-55.

4. Altukhov Yu.P. Genetic processes in populations. Moscow, Akademkniga, 2003. 431 p.

5. Balanovskaya Ye.V., Balanovskiy O.P. Russian gene pool on Russian plain. Moscow, Luch, 2007. 416 p.

6. Bochkova N.P., Hinter E.K., Puzyriov V.P. (ed.) Hereditary diseases: national guide. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 936 p.

7. Babich P.N., Hubenko A.V., Lapach S.N. Modern statistical methods in the practice of clinical investigations. Second report. Use of c-square criterion. *Ukr. Med. Chasopys* 2003; 32 (4): 138-144.

8. Babich P.N., Hubenko A.V., Lapach S.N. Modern statistical methods in the practice of clinical investigations. Third report. Odds ratio: concept, evaluation, interpretation. *Ukr. Med. Chasopys* 2005; 2 (46): 113-119.

Надійшла 10.02.2014

