

УДК 618.3-06:616.15

**В. Н. Запорожан**, *акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.*,

**В. И. Линников**, *д-р мед. наук, доц.*

## **ПРИОБРЕТЕННАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 618.3-06:616.15

**В. М. Запорожан, В. І. Лінніков**

## **НАБУТА І ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЙ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ ВІДШАРУВАННІ НОРМАЛЬНО РОЗТАШОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ**

*Одесский державный медицинский университет, Одесса, Украина*

Обстежено 167 пацієнток (98 — ретроспективно і 69 — проспективно) з преєклампсією в анамнезі (у 28 із них вагітність ускладнилася передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПВНРП)) на наявність набутої та генетичних форм тромбофілій. У 80 % обстежуваних виявлено різні форми тромбофілій, а у 28 (із ПВНРП) — у 100 %. Патогенетично обґрунтована протитромботична профілактика з використанням мікродоз аспірину, низькомолекулярного гепарину клексану як базового препарату з фертильного циклу та ранніх термінів вагітності дозволила в 100 % випадків запобігти розвитку тяжкої преєклампсії, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода й ПВНРП.

**Ключові слова:** преєклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, тромбофілія, клексан.

UDC 618.3-06:616.15

**V. N. Zaporozhan, V. I. Linnikov**

## **ACQUIRED AND GENETIC FORMS OF THROMBOPHILIA AT THE PREMATURE SEPARATION OF THE NORMALLY IMPLANTED PLACENTA**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

167 patients (98 — retrospective and 69 — prospective) with preeclampsia in anamnesis were inspected (28 patients of them has the pregnancy which was complicated by the premature separation of the normally implanted placenta (PSNIP) in the presence of acquired and genetic forms of thrombophilia. The different forms of thrombophilia were found out at 80 % inspected, and at 28 — with PSNIP — in 100 %. Pathogenetically grounded anticoagulation prophylaxis with the use of microdoses of aspirin, low-molecular-weight heparin fraxiparin as base preparation from a fertile cycle and early terms of pregnancy allowed the prevention of the development of severe preeclampsia, syndrome of delay of intrauterine development of a fetus and PSNIP in 100 % cases.

**Key words:** preeclampsia, premature separation of the normally implanted placenta, thrombophilia, clexane.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), которая нередко происходит при беременности, отягощенной преэклампсией, — осложнение, при котором развивается классическая острая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с возникновением массивного акушерского кровотечения, циркуляторных расстройств, вплоть до полиорганной недостаточности. Частота ПОНРП, по обобщенным данным мировой литературы, колеблется в пределах 0,5–1 % по отношению ко всем родам [4].

Впервые описавший массивное акушерское кровотечение при ПОНРП De Lee (1901) называл это состояние «временной гемофилией», поскольку другие причины кровоточивости (осо-

бенно приобретенные формы) еще не были открыты.

Dieckmann (1936) обратил внимание, что у 25 % беременных с ПОНРП снижается концентрация фибриногена ниже 1 г/л и при этом развивается массивное кровотечение.

Jackson и Pritchard (1955) обнаружили, что помимо гипофибриногемии у этих беременных развивается тромбоцитопения и отмечается снижение других факторов свертывания.

В конце XX в. (1987) были открыты антифосфолипидный синдром (АФС) и целый ряд ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям — мутация фактора V Leiden,

мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), мутация протромбина Pt G20210A, полиморфизм гена-ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов (1993–2000), — как основные причины приобретенной и генетических тромбофилий. Благодаря этому с принципиально новых позиций стало возможным оценить патогенез таких осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, невынашивание беременности, преэклампсии, тромбоэмболии, которые продолжают оставаться весьма актуальными проблемами для современного акушерства. Если ранее акушерские осложнения, например преэклампсии или ПОНРП, рассматривались в основном как симптомокомплекс и лечение их носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из патогенетической их обоснованности. Однако, несмотря на то, что ПОНРП считается классической моделью ДВС-синдрома, роль тромбофилии в этиопатогенезе этого осложнения беременности до последнего времени не обсуждалась [3; 4].

#### Материалы и методы исследования

С целью выявления причинно-следственной связи между приобретенной (АФС), некоторыми генетическими формами тромбофилии и ПОНРП нами было обследовано 167 женщин с преэклампсией в анамнезе в возрасте 18–45 лет. Из них I группа (ретроспективно обследованные) состояла из 98 женщин. В эту группу набирались женщины по данным камамнеза за последние пять лет; II группа (велась проспективно) представлена 69 беременными [2].

Основными клиническими критериями для отбора в обе группы стало наличие преэклампсии в анамнезе, дополнительными — отягощенной наследственности (ранние инсульты, инфаркты, тромбозы и преэклампсии по материнской линии), эпизоды тромбозов в анамнезе. Контрольную группу в нашем исследовании составили 50 беременных с неотягощенным течением гестационного процесса.

Исследование включало клиническое интервью и лабораторную диагностику (на наличие тромбофилий). Исследование системы гемостаза проводилось с выявлением молекулярных маркеров тромбоинемии (ТАТ, F1+2, D-димера). Определение их с учетом анамнестических данных являлось показанием для проведения исследований пациенткам, входившим в наше обследование, на наличие приобретенной АФС и генетических форм тромбофилий (мутация MTHFR C677T, FVLeiden, Pt G20210A).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Особенность течения беременности в группе пациенток, обследованных ретроспективно, выражалась ранним началом и тяжелым течением преэклампсии. Зависимость выявленных форм тромбофилий и акушерских осложнений у беременных с преэклампсией отражена в таблице.

Методом диагностики полимеразной цепной реакции (ПЦР) у обследуемых женщин в этой группе с ПОНРП в анамнезе мутация FV Leiden выявлена в 8 (8,1 %) случаях, MTHFR — у 2 (2 %); гипергомоцистеинемия — у 9 (9,1 %), MTHFR + АФС — у 7 (7,1 %); FV Leiden + АФС — у 2 (2 %). Таким образом, генетические и сочетанные формы тромбофилий у женщин с ПОНРП в анамнезе выявлены у 28 (27,4 %) случаев.

Из 69 беременных, проспективно обследованных, I группу составили 24 (34,3 %) женщины, обратившиеся при планировании беременности; II группу — 25 (36,2 %) беременных, которым начали исследование в первом триместре беременности. В III группу вошло 20 (28,9 %) беременных с клиническим проявлением преэклампсии.

Антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярным гепарином (НМГ) — клексаном, не требующим постоянного лабораторного контроля, но необходима оценка его эффективности. Отсутствие повышенных уровней маркеров тромбофилии свидетельствовало о положительном влиянии НМГ.

Итак, из 167 беременных с преэклампсией, мутация MTHFR обнаружена у 72 (43,1 %), FV Leiden — у 15 (9,1 %), Pt G20210A — у 9 (5,4 %). Всего генетические дефекты выявлены у 96 (57,4 %) об-

Таблица

Зависимость акушерских осложнений от дефектов гемостаза у женщин с преэклампсией в анамнезе, абс. (%)

Тромбофилия, n=98	Тяжелая преэклампсия	ПОНРП	Прерывание беременности в связи с преэклампсией	Преэклампсия	Тромбозы
FV Leiden	28 (28,5 %)	8 (8,1 %)	21 (21,3 %)	25 (25,4 %)	8 (38,1 %)
MTHFR	44 (44,8 %)	2 (2 %)	30 (30,6 %)	28 (28,5 %)	2 (2 %)
Гипергомоцистеинемия	36 (36,9 %)	9 (9,1 %)	42 (42,8 %)	39 (39,7 %)	3 (3 %)
АФС	11 (11,2 %)	—	—	5 (5,1 %)	—
Комбинированный генетический дефект	10 (10,2 %)	—	8 (8,1 %)	7 (7,1 %)	1 (1 %)
MTHFR + BA	2 (2 %)	7 (7,1 %)	2 (2 %)	2 (2 %)	—
FV Leiden + BA	7 (7,1 %)	2 (2 %)	5 (5,1 %)	3 (3 %)	1 (1 %)

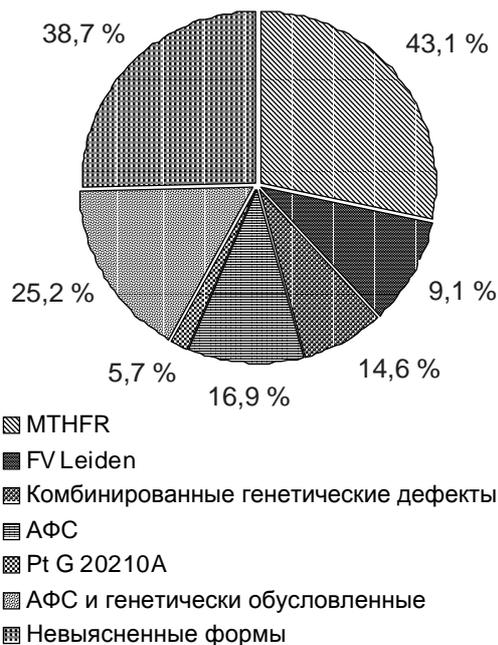


Рисунок. АФС и некоторые генетические формы тромбофилий у беременных с преэклампсией

следуемых пациенток, комбинированные генетические дефекты — у 24 (14,6 %), АФС — у 27 (16,9 %). Сочетанные АФС и генетические формы тромбофилий выявлены в нашем исследовании в 25 % случаев (рисунок).

В контрольной группе с неотягощенным течением гестационного процесса мутация МТНFR была выявлена у 3 (7 %) беременных, мутация FV Leiden — у 1 (2,3 %).

У 28 женщин, обследованных ретроспективно, ПОНРП развилась на фоне преэклампсии; 17 беременных с ПОНРП в анамнезе мы наблюдали проспективно.

В проспективной группе 49 пациенток мы готовили к беременности в фертильном цикле или вели их с ранних сроков беременности (I и II группы).

Несмотря на то, что профилактика могла носить дифференцированный характер, в зависимости от имеющегося дефекта гемостаза, базисной считалась терапия противотромботическими препаратами: в фертильном цикле — аспирин 75 мг; с наступлением беременности — низкомолекулярный гепарин клексан. Дополнительная терапия — витамины для беременных, фолиевая кислота (у пациенток с мутацией МТНFR С677Т не менее 4 мг/сут в качестве базисной терапии + витамины В6, В12); полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3, эпадол), антиоксиданты.

Доза применяемых препаратов корректировалась в зависимости от уровня маркеров тромбофилии ТАТ, F1+2, D-димер, агрегационной активности тромбоцитов и результатов глобального теста, оценивающего функцию протеина С. После назначения фраксипарина и аспирина уже по истечении 10 дней была отмечена положитель-

ная динамика снижения маркеров тромбофилии. В результате длительной терапии с применением дифференцированной противотромботической и витаминотерапии в постоянном режиме 49 беременностей завершились рождением 49 живых доношенных детей. Не было ни одного случая ПОНРП, тяжелой преэклампсии или синдрома задержки внутриутробного развития плода.

В III группе из 20 (29,1 %) беременных у 18 (23,3 %) выявлены тромбофилии с симптомами, характеризующими среднюю и тяжелую степень преэклампсии. Из них на фоне проведенной терапии у 4 (5,8 %) удалось нивелировать признаки ФПН через 2 нед от начала лечения; у 8 (11,6 %) — преэклампсия протекала с легкой и средней степенью тяжести, а у 2 (2,8 %) беременных с выраженными симптомами преэклампсии было проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения в сроках 33 и 35 нед по жизненным показаниям матери и плода: 1 ребенок жив и 1 погиб (антенатальная гибель плода). Это доказывает, что при тяжелых формах преэклампсии единственным эффективным методом лечения остается прерывание беременности путем [1].

### Выводы

Генетическим, приобретенной (АФС) и сочетанным формам тромбофилий принадлежит важная этиопатогенетическая роль в развитии ПОНРП. Положительный эффект противотромботической терапии свидетельствует о патогенетическом характере терапии и, тем самым, о патогенетической роли тромбофилии в развитии ПОНРП.

Чем раньше начата противотромботическая терапия, тем благоприятнее течение гестационного процесса. Противотромботическая профилактика у женщин с ПОНРП в анамнезе позволяет не только пролонгировать беременность вплоть до положительного её исхода, но и предотвратить развитие тяжелой преэклампсии, синдрома потери плода и тромботических осложнений, что в свою очередь свидетельствует об общности патогенетических звеньев этих осложнений беременности у пациенток с тромбофилией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М., Линников В. И. Набуті та генетичні форми тромбофілій у патогенезі акушерської патології // Інтегр. антропологія. — 2006. — № 2. — С. 3-7.
2. Линников В. И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 16-20.
3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — С. 269-274.
4. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // Thrombosis and Haemostasis. J. — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 634-641.