

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Хвесик Анна Андреевна

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ
В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Демина Татьяна Николаевна

Донецк – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы).....	17
1.1. Наследственные формы тромбофилии и гестационный процесс.....	17
1.2. Профилактика гестационных и перинатальных осложнений у женщин с генетическими формами тромбофилии.....	33
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Методология и материалы исследования.....	39
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Реабилитационные и лечебно-профилактические мероприятия у женщин с генетической тромбофилией на догестационном этапе, во время беременности и после родов.....	47
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.....	52
ГЛАВА 4. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	63
4.1. Анализ частоты и структуры генетической тромбофилии у женщин Донецкого региона с гестационными и перинатальными осложнениями в анамнезе.....	62
4.2. Оценка различных вариантов сочетания генетических мутаций и полиморфизмов генов, контролирующих гемостаз и фолатный цикл, при различной акушерской патологии.....	67
4.3. Показатели системы гемостаза, клинико-лабораторные показатели у пациенток с различными типами генетической тромбофилии (критериальной и некритериальной).....	79

4.4. Клинико-лабораторные показатели у пациенток с различными вариантами терапии некритеральной генетической тромбофилии	91
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ И С НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ, ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ	99
5.1. Алгоритм ведения пациенток с генетической тромбофилией и репродуктивными потерями в анамнезе	99
5.2. Оценка эффективности комплекса лечебных и профилактических мероприятий у пациенток с генетической тромбофилией	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время накоплены обширные научные достижения, которые позволяют выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин многих акушерских осложнений, таких, как синдром потери плода различного срока гестации, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода, массивные акушерские кровотечения. Они до сих пор являются весьма актуальными проблемами современного акушерства [7; 9; 19; 39; 107; 118; 129].

При физиологической беременности развивается гиперкоагуляция, повышается уровень и активность факторов свертывания при одновременном снижении уровня естественных антикоагулянтов и активности фибринолиза [29; 38; 44; 66; 79; 153; 161]. Эти изменения системы гемостаза на фоне наследственной тромбофилии могут усиливаться и способствовать развитию не только сосудисто-тромботических, но и акушерских осложнений.

Наиболее распространенными и хорошо изученными являются следующие формы генетических дефектов гемостаза: мутация фактора V Leiden (F V L), протромбина (F II), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), а также полиморфизмы гена активатора ингибитора плазминогена (PAI-1) и тромбоцитарных рецепторов, дефицит протеина C и S (PC и PS), антитромбина (AT). Они могут выявляться более чем у половины из числа пациенток с ВТЭО с отягощенным акушерским анамнезом, считаются традиционными и включены в рутинный скрининг на тромбофилию.

Однако патологическая гиперкоагуляция, тромботические эффекты, гестационные осложнения (синдром потери плода (СПП), задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия (ПЭ) и др.) встречаются и при других тромбофилиях, которые регистрируются довольно часто, но не включены в рекомендованный скрининг, поскольку их влияние на развитие осложнений беременности остается спорным. В литературе не так часто встречаются исследования,

посвященные данному вопросу (так называемые «некритериальные» тромбофилии).

Женщинам с неудачным исходом предыдущей беременности в анамнезе и генетической тромбофилией предлагается лечение низкомолекулярными гепаринами, которые наиболее безопасны и редко вызывают осложнения. Но такие рекомендации при наличии «некритериальной» тромбофилии и осложненном течении беременности отсутствуют.

В развитии разнообразных акушерских осложнений недостаточно данных относительно мультигенных форм тромбофилии в генезе тромбозов и тромбоэмболии в молодом возрасте в отсутствие других факторов риска. Не выяснено, имеется ли их отличие от моногенных форм тромбофилии в течение гестационного периода, не разработан алгоритм догестационной подготовки и ведения беременности и послеродового периода, отсутствуют данные по оценке эффективности противотромботической профилактики у пациенток с синдромом потери плода, преэклампсией и острыми сосудистыми нарушениями в анамнезе при некритериальной тромбофилии. Отсутствие единого подхода к скринингу тромбофилий и коррекции гемостаза диктуют необходимость поиска новых путей решения проблемы репродуктивных потерь и осложнений беременности. Это является первостепенной задачей, решение которой позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации и является фрагментом НИР «Разработать и внедрить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья женщин с плаценто-ассоциированными осложнениями» (шифр УН 19.09.04; руководители – чл.-кор. НАМНУ, д. м. н., проф. Чайка В. К., д. м. н., проф. Говоруха И. Т.;

ответственный исполнитель – ст. науч. сотр., к. биол. н. Зоркова Е. В.; срок выполнения: 2019–2021 гг.).

Степень разработанности темы исследования

Изучению влияния тромбофилии на течение гестационного процесса посвящено большое количество исследовательских работ как за рубежом, так и в нашей стране [12; 21; 23; 31; 43; 45; 57; 156; 158]. В настоящее время тромбофилии выделены в отдельную самостоятельную группу причин развития акушерских и перинатальных осложнений, что позволило с принципиально новых позиций взглянуть на их патогенез и разработать принципы профилактики и лечения с учетом полученных научных данных [55; 59; 61; 63; 75; 95; 109; 110].

Значительное место в этих исследованиях занимает открытие целого ряда ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических мутаций и полиморфизмов генов, контролирующих систему гемостаза и предрасполагающих к тромботическим осложнениям [6; 14; 18; 20; 26; 54; 117; 141]. В акушерской практике полученные положительные тесты на генетическую тромбофилию стали расценивать как высокий риск острых сосудистых расстройств, синдрома потери плода различного срока гестации, развития тяжелых форм преэклампсии, задержки роста плода, развития массивных акушерских кровотечений [21; 24; 32; 33; 34; 36; 142; 148; 158; 159; 160].

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время имеются зарубежные и отечественные рекомендации, которые регламентируют только два скрининговых теста для диагностики генетической тромбофилии (F V Leiden, PTG 20210 A) и назначение беременным и родильницам низкомолекулярных гепаринов в составе противотромботической терапии. Однако патологическая гиперкоагуляция, тромботические эффекты, гестационные осложнения (СПП, ЗРП, ПЭ и др.) могут встречаться и при других типах тромбофилии, но они не включены скрининг-диагностику тромбофилии в существующих рекомендациях, также назначение НМГ не предусмотрено при наличии «некритериальной» тромбофилии и осложненном течении беременности.

В литературе можно встретить небольшое количество исследовательских работ, посвященных влиянию «некритериальной» тромбофилии на исход беременности.

На сегодня остается дискуссионным вопрос о целесообразности исследования «некритериальных» генов, спектр и количество которых будет достаточно для понимания их влияния на звенья гемостаза, а также о том, какие показатели гемостаза будут наиболее информативны для контроля эффективности лечения. Нет единого протокола диагностики и ведения беременных с генетической «некритериальной» тромбофилией. По нашему мнению, вопросы ранней диагностики с включением в скрининг тромбофилии «некритериальных» генов у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности, оптимизации тактики ведения беременности и родов, требуют всестороннего изучения и уточнения.

Цель исследования. Снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с генетической формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности научно-обоснованного комплекса дифференцированных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родоразрешения.

Задачи исследования:

1. Провести проспективное генетическое обследование небеременных женщин Донецкого региона, с репродуктивными планами, имеющих в анамнезе гестационные и перинатальные осложнения различного срока гестации, и определить частоту и структуру генетических нарушений.

2. Провести анализ клинико-лабораторных показателей и молекулярно-генетического скрининга у беременных женщин, имеющих в анамнезе перинатальные потери различного срока гестации, отягощенный акушерский и сосудисто-тромботический анамнез.

3. Изучить структуру генетических типов тромбофилии и установить наиболее прогностически неблагоприятные комбинации генов тромбофилии

при различных акушерских осложнениях (преэклампсия различной степени, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода различного срока гестации).

4. Изучить влияние разных типов генетической тромбофилии на клиничко-функциональные показатели, состояние гемостаза и исход настоящей беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

5. Разработать и внедрить патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий в прегравидарном периоде и во время беременности, с целью реализации репродуктивной функции, а также снижения материнской и перинатальной заболеваемости у женщин с генетической формой тромбофилии и оценить его эффективность.

Объект исследования: гестационные и перинатальные осложнения у женщин с генетическими формами тромбофилии.

Предмет исследования: генетические типы тромбофилии, гормональные изменения яичников, надпочечников, щитовидной железы, функция плаценты и состояние внутриутробного развития плода.

Научная новизна исследования

Дополнены данные о частоте и структуре ДНК-полиморфизмов восьми генов, кодирующих компоненты системы гемостаза в группах беременных с различными типами генетической тромбофилии с указанием основных различий, что дает основание разработать показания для генетического обследования пациенток с перинатальными потерями в анамнезе, тяжелыми формами преэклампсии, отягощенным сосудисто-тромботическим анамнезом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, синдромом задержки роста плода.

Установлены прогностически наиболее неблагоприятные комбинации различных генов тромбофилии для развития тяжелых форм преэклампсии, привычного невынашивания беременности, ЗРП, что является основанием для применения комплекса профилактических мероприятий, направленных

на стабилизацию показателей гемостаза и предотвращения акушерских и перинатальных осложнений.

Проведена систематизация гемостазиологических нарушений у пациенток с тромбофилией различного генеза, позволяющая определить наиболее информативные коагулогические тесты, с высокой степенью достоверности характеризующие риск развития связанных с ними осложнений гестации.

Показано значение экспрессии важнейших некритериальных генов, контролирующих фибринолиз (PAI-1), прокоагулянтное звено (FGB, F VII и F XIII) и функцию тромбоцитов (GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa).

Определено, что мутации вышеуказанных генов позволяют дополнительно обследовать такие показатели гемостаза, как активность плазминогена и агрегацию тромбоцитов для назначения профилактики и лечения при их изменении.

Установлены разнообразные варианты мутаций генов тромбофилии, которые наиболее часто встречаются при различных гестационных осложнениях таких как: тяжелые формы преэклампсии, ЗРП, перинатальные потери различного срока гестации, ПОНРП. Полученные данные позволяют дифференцированно подходить к объему и кратности обследования показателей гемостаза. Установлено, что у женщин с неблагоприятным исходом беременности частота критериальной тромбофилии составляет 43 %, а некритериальной – 57 %. Доказано, что под действием различных типов тромбофилий с другими факторами риска на систему гемостаза происходит микротромбообразование и инфаркты плаценты, возникает нарушение маточно-плацентарного кровотока с последующими гестационными и перинатальными осложнениями. Это позволит своевременно проводить профилактику и лечение этих осложнений с применением НМГ независимо от типа тромбофилии, дает возможность расширить объем и спектр генетического обследования и внести данные предложения в клинические протоколы с целью снижения частоты неблагоприятных исходов беременности.

На основании проведенных исследований разработан и внедрен алгоритм ведения пациенток с тромбофилией на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родов, способствующий снижению частоты гестационных и перинатальных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертации приведено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии.

Сформулирована и научно подтверждена гипотеза о том, что частота и характер осложнений беременности не зависят от типа генетической тромбофилии – критериальной или некритериальной.

Нами установлено, что у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности распространенность критериальной тромбофилии составляет 43 %, а некритериальной – 57 %. Разработан и обоснован спектр исследования некритериальных генов тромбофилии для установления этиологии гестационных и перинатальных осложнений.

Результаты исследования гемостаза свидетельствовали об активации прокоагулянтного звена гемостаза уже с I триместра, что явилось обоснованием применения в комплексном лечении препаратов НМГ с раннего срока гестации.

Разработан и внедрен комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией, включающих определение генотипа критериальных и некритериальных генов, выявление отягощенного акушерского, личного и семейного тромботического анамнеза, изучения состояния системы гемостаза (показатели прокоагулянтного, фибринолитического, антикоагулянтного и тромботического звена) и фетоплацентарного комплекса (структура плаценты, маточно-плацентарно-плодовый кровоток и данные фетометрии) и выбор акушерской тактики и лечебных мероприятий с дифференцированным (персонифицированным)

подходом к назначению НМГ с учетом полученных данных проведенного обследования.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и в Государственном бюджетном учреждении Донецкой Народной Республики «Донецкий республиканский перинатальный центр им. проф. В. К. Чайки» (ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки») в 2017–2022 гг.

Методологической основой диссертационной работы стало проведение эпидемиологического, ретроспективного и проспективного исследования, а также оценки эффективности разработанного научно обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией. Клинические, функциональные, лабораторные (общеклинические, биохимические, молекулярно-генетические, гемостазиологические) и статистические методы исследования соответствовали поставленной цели и задачам исследования. Научная работа проводилась после получения письменного согласия пациенток на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг., пересмотр 2005 г.).

Этапы. I этап – ретроспективное исследование. Обследование женщин Донецкого региона, у которых был отягощен акушерский анамнез (синдром потери плода различного срока гестации, средне-тяжелое течение преэклампсии, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), на наличие генетической тромбофилии.

Цель: установить частоту встречаемости наследственных форм тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерских и перинатальных осложнений.

Всего обследовано 394 женщины с репродуктивными потерями в анамнезе, из которых у 313 (79,44 %) впоследствии была выявлена

генетическая тромбофилия. Проведен ретроспективный анализ данных генетического исследования системы гемостаза (8 генов) и фолатного цикла (4 гена), уровень гомоцистеина у 313 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и генетической тромбофилией.

Выявлено: мутации генов протромбина F II (монозигота) – 8 (2,56 %), F V L (монозигота) – 17 (5,43 %), F V L (гетерозигота) + F II (гетерозигота) – 6 (1,92 %), F II (гетерозигота) – 35 (11,18 %), F V L (гетерозигота) – 52 (16,61 %), F I – 155 (49,52 %), PAI-1 – 249 (79,55%), GP Ia/IIa – 215 (68,69 %), GP IIb/IIIa – 80 (25,56 %), MTHFR 677 – 57 (18,21%), MTHFR 1298 – 61 (19,49 %), MTR – 33 (10,54 %), MTRR – 131 (41,85 %).

Вывод: наличие маркеров генетической тромбофилии и нарушений фолатного цикла можно рассматривать как одну из причин отягощенного акушерского анамнеза.

II этап – проспективное исследование. Цель: изучить влияние двух типов генетической тромбофилии (критериальной и некритериальной) на клиничко-функциональные показатели, состояние гемостаза и исход настоящей беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и состояние их новорожденных.

Было обследовано 277 пациенток с установленной до наступления настоящей беременности генетической тромбофилией и отягощенным течением предыдущих беременностей (синдром потери плода, ЗРП, ПЭ, ПОНРП). В группу I КТ вошли беременные, у которых выявлены полиморфизмы критериальных генов тромбофилии (F V Leiden, F II – G 20210 A G>A) (n = 120 (43,32 %)). В группу II НКТ вошли беременные, у которых выявлены полиморфизмы некритериальных генов тромбофилии (FGB, F XIII A, F VII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa) (n = 157 (56,68 %)).

На этом же этапе было изучено влияние НМГ в комплексном лечении и профилактике гестационных осложнений при критериальной и некритериальной тромбофилии. Помимо беременных групп I КТ (n = 120) и II НКТ (n = 157) дополнительно были обследованы беременные

с некритериальной тромбофилией, которые получали симптоматическую терапию осложнений беременности без назначения НМГ (т.е. согласно протоколу, в котором не предусмотрено назначение антикоагулянтной терапии) – они составили экзаменационную группу (ЭГ, n = 78).

III этап. Разработка и внедрение алгоритма ведения пациенток с отягощенным акушерским анамнезом с учетом типа тромбофилии во время настоящей беременности и после родоразрешения.

IV этап. Оценка эффективности разработанного и патогенетически обоснованного комплекса диагностики и лечебно-профилактических мероприятий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота встречаемости генетической тромбофилии у женщин Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом составляет 79,4 %.

2. Распространенность генетической критериальной тромбофилии (гены высокого риска – 10,3 %, гены низкого риска – 32,7 %) составила 43 %, некритериальная генетическая тромбофилия встречалась в 57 % случаев у женщин с неблагоприятным течением и исходом предыдущей беременности.

3. Характер и частота осложнений беременности и исход родов не зависят от типа тромбофилии – критериальной или некритериальной, так как они имеют одинаковое влияние на течение и исход беременности.

4. Применение НМГ в комплексном лечении и профилактике способствует значительному улучшению перинатальных исходов у беременных с критериальной и некритериальной генетической тромбофилией.

5. Учитывая высокий процент осложнений и неблагоприятный исход беременности, необходимо беременным женщинам с перинатальными потерями в анамнезе проводить скрининг некритериальных генов тромбофилии (не рекомендуемых официально) в связи с их широкой распространенностью (57 %) и полученным эффектом от лечения НМГ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим объемом проведенных исследований и корректным формированием изучаемых выборок с применением принципов доказательной медицины. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (г. Донецк, 19 апреля 2019 г.); III международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 14–15 ноября 2019 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье семьи» (г. Донецк, 10 сентября 2021 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 11–12 ноября 2021 г.); Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Сохранение репродуктивного здоровья женщин в XXI веке» (г. Волгоград, 27 января 2022 г.); VI Научно-практической конференции «Кротинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2 декабря 2022 г.); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 15 декабря 2022 г.).

Апробация работы проведена на сотрудников кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО (зав. каф. – проф. Чайка В. К.) и кафедры акушерства и гинекологии (зав. каф. – проф. Чурилов А. В.) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России 11 декабря 2024 г.

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и целесообразность проведения исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования. Диссертантом выполнено накопление и систематизация первичной

документации, отбор пациенток и распределение их в группы. Автором разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для женщин с генетической формой тромбофилии, оценка эффективности предложенных мероприятий проведена совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно описаны результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ДНР и РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки» и ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина». Материалы диссертационной работы внесены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии (зав. каф. – проф. Чайка В. К.) и кафедры акушерства и гинекологии (зав. каф. – проф. Чурилов А. В.) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 182 страницах печатного текста (основной текст занимает 126 страниц). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и

практическими рекомендациями, списка условных сокращений, а также библиографического указателя, который содержит 164 наименования (103 отечественных авторов и 61 – зарубежных). Работа иллюстрирована 24 таблицами и 30 рисунками, из которых 3 таблицы занимают 3 полные страницы и 5 рисунков – 5 полных страниц.

ГЛАВА 1

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

1.1. Наследственные формы тромбофилии и гестационный процесс

В настоящее время накоплены обширные научные знания, которые позволили рассматривать генетические тромбофилии как самостоятельный спектр факторов риска таких акушерских осложнений, как синдром потери плода на различных сроках гестации, тромбозы глубоких вен и венозная тромбоэмболия, преэклампсия, задержка роста плода, преждевременная отслойка плаценты, а также массивные акушерские кровотечения [9; 13; 15; 25; 126; 135; 157].

При физиологической гестации гемостаз претерпевает значительные изменения по мере прогрессирования беременности. Развивается физиологическая гиперкоагуляция, повышается уровень и активность факторов свертывания крови при одновременном снижении показателей и функций антикоагулянтной и фибринолитической системы [64; 66; 71; 113]. Эта гиперкоагуляция на фоне генетической тромбофилии может усиливаться и способствовать развитию патологической гиперкоагуляции, что способствует развитию различных акушерских осложнений [78; 79; 92; 93; 97; 103].

Начиная от имплантации с последующей инвазией трофобласта вплоть до функционирования плаценты – все это этапы многоступенчатого процесса эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, обеспечиваемых комплексной аутокринно-паракринной регуляцией. Структура всего этого каскада сложных и обязательных взаимодействий может быть нарушена в результате влияния генетических мутаций факторов свертывания (дефицит

протеинов С и S, антитромбина-III; мутация протромбина и фактора Лейдена; дефицит гепарин-кофактора II, плазминогена, дисфибриногенемия и др.).

Гипотеза о наследственной причине склонности к тромбозам и тромбозам осложненным не нова: акушеры давно наблюдали тот факт, что беременность, роды и послеродовой период у женщин, матери или сестры которых имели тромбозы в анамнезе, часто также осложнялись тромбозами и тромбозами [8; 14; 17; 29; 101; 105; 148; 164]. Более того, часто манифестирующий дебют тромбозов может случиться именно во время беременности. Это обусловлено физиологическим состоянием гиперкоагуляции при гестации в связи с увеличением почти втрое факторов свертывания крови с параллельным снижением естественной антикоагулянтной и фибринолитической активности. Помимо этого, для III триместра характерно двукратное снижение скорости венозного кровотока в нижних конечностях в связи фактором механической обструкции беременной маткой венозного оттока и обусловленным гормональной перестройкой снижением тонуса венозной стенки. Таким образом, тенденция к резкому замедлению тока крови на фоне гиперкоагуляции во время беременности является благоприятствующим фактором развития тромбоза на фоне предрасположенности к тромбозу (будь то генетическая, приобретенная или мультигенная ее форма) (Таблица 1.1 по В. Brennel). В настоящее время наиболее частой генетически обусловленным фактором тромбоза считается мутация фактора V Лейдена и активированного протеина С (APC-R). Впервые резистентность к APC-R как причина наследственной тромбоза была описана в 3 разных семьях. Независимо друг от друга Dahlback В. и Bertina в 1994 г. описали точечную мутацию гена, кодирующего фактор Лейдена: замена G→A 1691-го гена F V, замена аргинина на глутамин в позиции 506-го фактора V. Ген F V находится в 1-й хромосоме (1q21-25) в непосредственной близости от гена, кодирующего антитромбин. Обнаруженная точечная мутация была названа мутацией фактора V Leiden (FV:Q506; FVR506Q:R; R и Q – однобуквенные коды для Arg и Gin соответственно) [111; 117; 158]. Вследствие

этого через нарушение функционирования системы протеина С – важнейшего естественного антикоагулянтного пути происходит сбой в процессе деградации фактора Va с помощью активированного протеина С и деградации фактора VIII, что приводит в конечном итоге к состоянию гиперкоагуляции и повышает риск возникновения тромбоза. В норме фактор V Лейдена потенциально участвует в двух противоположных функциях: прокоагулянтной и антикоагулянтной.

Таблица 1.1 – Плацентарные сосудистые и клинические нарушения, связанные с тромбофилией

Факторы	Выкидыши	ЗРП	ПЭ	HELLP	ПОНРП
Дефицит АТ III	++	++	+		
Дефицит протеина С	+	++	+		
Дефицит протеина S	+	++	+	+	+
Дисфибриногенемия	+	++			
APC-R	++	++	++	+	+
F V Leiden	++	++	++	+	++
MTHFR C677 T	+	+	+		+
Гипергомоцистеинемия	+	+	++	++	
Протромбин G20210A	+	++	+		++
АФС	++	++	++	+	++
Мультигенные	++		+	+	++
Примечание. + – взаимосвязь возможна; ++ – взаимосвязь доказана					

Кроме того, мутация фактора V Лейдена также влияет на фибринолиз. Механизм этого влияния объясняется профибринолитическими свойствами APC, нарушение которых у женщин с мутацией фактора V Лейдена ингибирует внешний путь свертывания. Данный феномен является одним из важнейших механизмов протромботической приверженности у пациенток с вышеупомянутой мутацией фактора V Лейдена.

При гомозиготном варианте мутации F V Leiden возможен фенотип APC-резистентности как результат потери APC-кофакторной активности

фактора Лейдена вследствие его низкой концентрации, тогда как гетерозиготный вариант мутации данного фактора является причиной псевдомозиготной APC-резистентности.

В силу генетической детерминированности мутация фактора V Leiden обуславливает пожизненный тромботический риск. Тем не менее, манифестация тромбоза происходит при наличии дополнительных факторов риска, в числе которых можно выделить гормональную контрацепцию, оперативные вмешательства, беременность, иммобилизацию. При этом, несмотря на то, что APC-R выявляется у подавляющего большинства женщин с тромбозами во время беременности, у большинства женщин – носителей аллеля FV:Q506 – тромбозы при беременности не развиваются [54; 62; 160].

Однако сочетание предрасполагающих к тромбозу нескольких генетических дефектов, дополнительное наличие гипергомоцистеинемии, отдельных экстрагенитальных заболеваний (например, СКВ) и хронических патологических состояний (бактерио-, вирусносительство) способствует многократному увеличению риска развития тромбоза. Данный факт обуславливает необходимость дифференцированного подхода к тромбопрофилактике в зависимости от конкретной клинической ситуации [11; 58; 74; 75; 76; 91; 130].

Мутация протромбина G20210A была впервые описана в 1996 г. Poort и соавт. по результатам обследования 28 пациентов с семейным тромботическим анамнезом, в 18 % случаев при ПЦР-диагностике была установлена мутация гена протромбина G20210A (в контрольной группе частота выявления не превышала 1 %). При мутации гена протромбина G20210A риск тромбозов увеличивается втрое, механизм наследования мутации аутосомно-доминантный.

В подавляющем большинстве случаев (почти у 87 %) у пациентов с мутацией протромбина наблюдается повышение его уровня (> 115 %) [38; 125]. Мутация гена протромбина, как и другие генетические формы тромбофилии, может стать причиной синдрома потери плода, что

подтверждается рядом исследований, в одном из которых было выявлено увеличение более чем в 2,2 раза риска развития СПП при наличии данной мутации [125]. В то же время в исследованиях Pickering et al., Sarig и Deitcher не было выявлено достоверно значимых различий в частоте СПП у пациенток при наличии мутации гена протромбина G20210A и при ее отсутствии. Однако результаты этих исследований не могут исключить саму вероятность умеренного влияния мутации гена протромбина G20210A на развитие СПП.

В 1965 г. Egeberg отметил связь между дефицитом АТ III и тромбоэмболическими осложнениями в одной норвежской семье, что дало основание рассматривать наследственный фактор дефицита АТ III. Наследуется дефицит АТ III аутосомно-доминантно за исключением дефицита АТ III типа 2, представляющего дефект гепарин-связывающего домена молекулы АТ III. У большинства пациентов гетерозиготный тип наследственного дефицита АТ III, гомозиготный дефицит АТ III не совместим с жизнью. При том, что частота наследственного дефицита АТ III колеблется в пределах 1 на 2000–5000, в общей популяции количественный дефицит АТ III выявляется в 3–8 % случаев у пациентов с тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями. Наследственный дефицит АТ III характеризуется как снижением синтеза АТ III (тип I – классический), так и снижением функциональной активности АТ III (тип II – дисфункциональная форма). По данным Cosgriff [et al.] почти в каждом втором случае среди пациентов с дефицитом АТ III первый тромботический эпизод возникает без наличия каких-либо предрасполагающих факторов. Однако в целом тромботические проявления чаще впервые возникают при наличии сопутствующих факторов риска, в числе которых фигурирует также и беременность [40; 42; 119; 120; 142; 155; 156].

Первый случай врожденного дефицита протеина С как причины рецидивирующих тромбозов был описан Criffen et al. в 1987 г., приблизительно в это же время исследователями Broekmans et al. (1983) и Gladson et al. (1988) было установлено, что частота гетерозиготного дефицита протеина С составляет 1/16 000 – 1/36 000 в общей популяции. Врожденный дефицит

протеина С, так же, как и АТ III, наследуется преимущественно аутосомно-доминантно, при схожести их клинических проявлений. В настоящее время обнаружено 160 разных независимых мутаций в гене протеина С, анализ которых показал, что идентичные мутации выявляются и у симптоматичных больных из тромбофилических семей, и у асимптоматичных протеин-С-дефицитных родственников, и у гомозиготных по дефициту протеина С пациентов. У пациентов, гетерозиготных по дефициту протеина С, риск венозных тромбозов повышается в среднем в 7 раз, при этом данный тип дефицита обнаруживается у 0,3 % здоровых лиц, у 3 % пациентов после первого эпизода тромбоза глубоких вен голени и примерно у 6 % пациентов с тромбофилией. Для пациенток с дефицитом протеина С без тромботического анамнеза или с эпизодами тромбоза в анамнезе беременность является фактором риска (у 36 % беременных развивается тромбоз). Риск остается высоким, несмотря на характерное для гестации физиологически обусловленное повышение уровня протеина С. Кроме того, по данным Sanson et al., у женщин с дефицитом протеина С в 2,5 раза выше риск мертворождений.

Протеин S – важный антикоагулянтный протеин. У гетерозиготных носителей дефектного гена протеина S риск венозных тромбозов увеличивается 6–10-кратно. Около 40 % семей с тромбофилией и подтвержденным дефицитом протеина S имеют также мутацию фактора Лейдена – при этом у пациентов тромбозы проявляются раньше и более часто, чем при наличии изолированного дефекта протеина С.

Тем не менее, у женщин связанные с беременностью тромбозы при дефиците протеинов С или S сравнительно редки по сравнению с дефицитом АТ III. Так, Conard et al. установлено, что во время беременности только у 7 % женщин с дефицитом протеина С развиваются тромбозы, тогда как в послеродовом периоде данный показатель достигает 19 % при дефиците протеина С и 17 % при дефиците протеина S. Описаны наследственные дефициты плазминогена, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена [131]. Однако наследственные дис- и

гипоплазминогемии являются в меньшей мере факторами риска развития тромбозов, чем наследственные дефициты протеинов С, S или АТ III.

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе и в акушерской практике. Гипергомоцистеинемия рассматривается как фактор повышенного риска целого ряда акушерских осложнений, таких как привычное невынашивание беременности, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а также тромбозы и тромбоэмболии [1; 11].

Концентрация гомоцистеина в плазме крови обусловлена генетическими факторами, физиологическими особенностями, образом жизни, сопутствующими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов.

Одним из значимых наследственных дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации гомоцистеина в крови, является полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы МТНFR С677Т. Мутация гена МТНFR была впервые выявлена у больных с выраженным повышением в крови гомоцистеина. На данный момент описано более 20 мутаций [6; 15]. МТНFR при кофакторном участии фолиевой кислоты катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. При этом состоянии нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин приводит к повышению в крови гомоцистеина без повышения цистатинина и с низкой концентрацией метионина в крови.

При гомозиготном дефиците МТНFR, кодируемой геном, локализованным в 1р.36.3 хромосоме, отмечается раннее поражение сосудистой стенки, тромбозы и различные поражения нервной системы. Гомозиготная форма дефицита МТНFR ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития сердечнососудистых заболеваний. У больных с гомозиготной формой мутации МТНFR концентрация гомоцистеина в плазме значительно повышается лишь в случае сочетанного дефицита фолатов, при нормализации концентрации которых происходит нормализация концентрации гомоцистеина. Данный факт

иллюстрирует вариант состояния, при котором генетическая предрасположенность может корректироваться извне [2; 17]. Причиной средней и легкой степени гипергомоцистеинемии чаще является гетерозиготный наследуемый дефицит МТНFR, наблюдающийся в каждом пятом – третьем случае в популяции. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает повреждение сосудистой стенки, нарушая тем самым нормальный прокоагулянтно-антикоагулянтный баланс.

Последние годы, в связи с успехами в понимании роли тромбоцитарных рецепторов в процессах тромбообразования, атеросклероза и ангиогенеза, все более пристальное внимание исследователей стали привлекать генетические формы полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов в качестве причины повышенной склонности к артериальным тромбозам и, соответственно, инфаркту миокарда, инсультам и прочим клиническим осложнениям. Тем не менее, роль генетических полиморфизмов различных гликопротеинов при этом различна при весьма противоречивых имеющихся на сегодняшний день данных. На сегодняшний день говорить о каузальной роли того или иного полиморфизма гена тромбоцитарного гликопротеина в возникновении тромбоза весьма сложно, поскольку тромбоз, как правило, является следствием одномоментного сочетания нескольких тромбогенных факторов [6; 9].

В настоящее время среди генетических причин снижения фибринолитической активности и повышенной предрасположенности к тромбозам выделено влияние высоких концентраций ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), хотя изучается роль и других генетических дефектов фибринолиза [4; 10; 17]. В клинике среди пациентов с тромбофилиями примерно в каждом пятом случае наблюдается повышение уровня РАI-1. Особое место среди всех тромбофилических состояний занимают послеоперационные тромбозы глубоких вен (ТГВ), при которых часто отмечается повышение уровня РАI-1 как белка острой фазы, что в условиях предшествующей генетически обусловленной или приобретенной (например,

АФС) тромбофилии приводит к так называемому «фибринолитическому срыву».

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Однако известно, что причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть инсулин, липополисахарид, инфаркт миокарда, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и глюкокортикоиды. Однако при одновременном повышении уровня PAI-1 и дефиците протеина С риск тромбоза увеличивается многократно [9; 15].

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 подчиняется циркадным ритмам с повышением концентрации в поздние и утренние часы, что коррелирует с высокой частотой острых инфарктов миокарда, инсультов и внезапной смерти в это время суток. Такой циркадный ритм нарушается у пациенток с диабетом, характерно, что и инфаркты у них развиваются чаще в утренние часы.

У пациентов с диабетом отмечается высокая резистентность к тромболитической терапии инфаркта миокарда или периферической артериальной окклюзии, основными причинами которой являются высокий уровень PAI-1 и высокая агрегационная активность тромбоцитов [1]. Это вызывает определенные трудности при ведении пациентов с сочетанием инсулинорезистентности и высоким уровнем PAI-1 не только в кардиологической или хирургической, но и в акушерско-гинекологической практике, поскольку уровень PAI-1 влияет на процесс имплантации плодного яйца, а также является независимым фактором тромбофилии. Данным фактом объясняется повышенный риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелой преэклампсии, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, не говоря о риске тромботических осложнений в течение всего гестационного периода.

Тромботическая тенденция, имеющая место в организме матери при тромбофилиях, угрожает всем жизненно-важным органам и системам, в том числе и маточно-плацентарно-плодовой. Хотя еще досконально не известны

причины задержки роста плода, антенатальной гибели плода, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, все эти состояния ассоциируются с сосудистой плацентарной аномалией и нарушениями гемостаза, способствующими неполноценности маточно-плодового кровотока. Нарушение маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотоков, происходящее вследствие развития тромбозов сосудов, васкулитов, инфарктов плаценты может спровоцировать ряд патологических состояний – самопроизвольные выкидыши в I и II триместрах беременности, задержку роста плода или внутриутробную его гибель, отслойку плаценты, преэклампсия. В исследованиях De Groot et al. описана связь тромбофилических состояний с развитием преэклампсии, при которой гибель плода происходит вследствие хронической внутриутробной гипоксии, задержки роста плода. Причиной отслойки нормально расположенной плаценты, также часто приводящей к гибели плода, нередко бывает повышенное тромбообразование, связанное с врожденными и приобретенными тромбофилиями [4; 5; 12].

Согласно одной из гипотез, тромбофилия может быть причиной развития тромбозов не только у матери, но и у плода, что также ведет к снижению его жизненно-важных функций, а в дальнейшем и к гибели [1; 2]. Так, в исследованиях Preston F.E. отмечен повышенный риск самопроизвольного выкидыша у женщин с наследственным дефицитом АТ-III, протеина С и S. При этом самый высокий риск был выявлен у женщин с дефицитом АТ-III и с комбинированными дефектами системы гемостаза. Данное исследование также показало, что наследственные тромбофилии в большей степени увеличивают риск мертворождений, чем выкидыша.

По данным Brenner, у 22 % женщин с тромбофилией беременность самопроизвольно прервалась, по сравнению с показателем в 11 % в контрольной группе. Ridker et al. изучали женщин с задержкой роста плода и обнаружили увеличение в 2,3 раза частоты мутации фактора V Leiden по сравнению с контрольной группой. В исследовании Bick et al. из числа

женщин с ЗРП, не имевших хромосомных, гормональных и анатомических дефектов, в 94 % случаев были обнаружены следующие дефекты: антифосфолипидный синдром 67 %; синдром липких тромбоцитов – 21 %; дефицит активатора тканевого плазминогена – 9 %; мутация фактора V Leiden – 7 %; высокий уровень PAI-1 – 6 %; дефицит протеина S – 5 %; высокий уровень волчаночного антикоагулянта – 3 %; дефицит АТ – 2 %; дефицит протеина С – 1 %. В 23 % случаев обнаружено более одного дефекта.

Значительное повышение риска мертворождений у женщин с дефицитом протеинов С, S и АТ-III может быть связано с развивающимися вследствие тромбозов множественными инфарктами плаценты, ведущими к развитию фетоплацентарной недостаточности. Другой причиной мертворождения могут быть тромбозы у плода.

Таким образом, дефекты гемостаза, связанные с синдромом потери плода, включают приобретенные тромбофилические состояния (антифосфолипидный синдром, эссенциальная тромбоцитемия), а также генетически обусловленные тромбофилии: дефицит антитромбина, дефицит протеина С и S, мутацию фактора V Leiden, являющуюся причиной резистентности к активированному протеину С, мутацию гена протромбина G20210A, фактора XII, дисфибриногенемии, связанные с тромбозом, дефекты системы фибринолиза, связанные с тромбозом (дефицит плазминогена, дефицит АТ III, повышение уровня PAI-1, включая его полиморфизмы).

Хотя синдром липких тромбоцитов известен уже более 10 лет, только недавно установили его связь с синдромом потери плода. Гипергомоцистеинемия также является фактором риска развития венозных и артериальных тромбозов, соответственно и синдрома потери плода у беременных, она чаще является результатом наследственного дефекта энзимов, термолabileй мутацией метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T). Можно ожидать, что с открытием новых мутаций факторов коагуляции, приводящих к состоянию гиперкоагуляции и тромбоза, они также

будут связаны с тромбозом плацентарных сосудов, а, следовательно, и с синдромом потери плода.

Все больше исследований последних лет указывают на связь мутации F V Leiden с развитием синдрома потери плода. В трех контролируемых исследованиях по оценке наличия мутации F V Leiden у женщин с синдромом потери плода было обнаружено наличие данной мутации в 16 % случаев, при 4 % в контрольной группе; в 8 % и 3,7 % соответственно; в 32 % и 10 % соответственно. Несмотря на различный этнический состав, а также критерии отбора для исследования причин СПП, во всех вышеприведенных исследованиях задокументировано значительное повышение частоты преобладания мутации F V Leiden у женщин с синдромом потери плода. При исследовании группы женщин с СПП, при исключении хромосомных причин выкидышей, было выявлено, что у таких женщин частота встречаемости мутации F V Leiden возрастает в 2,3 раза. Связь между СПП и мутацией F V Leiden продемонстрирована также в популяции с высоким преобладанием гомозиготного носительства (Brenner). Интересно и то, что наличие APC-R без мутации F V Leiden также может приводить к СПП [7; 8].

В литературе описаны также исследования, при которых не обнаружена связь между данным видом мутации и СПП. Такие результаты получил, например Kutteh (1998). По данным же Bick et al., мутация FV Leiden оказалась ответственной за 48 % случаев СПП. Существуют разные данные, но суммируя их, можно сделать вывод, что на сегодняшний день даже гетерозиготное носительство мутации F V Leiden является значительным фактором риска для развития СПП и повышает этот риск в среднем в 3,3 раза (Bick).

Следует отметить, что значение мутации F V Leiden для акушерской практики не ограничивается одним СПП. Несколько работ указывают на связь APC-R мутации F V Leiden и ранним развитием тяжелой преэклампсии. В исследовании Kupfermink et al., 1999, 14 из 158 женщин с тяжелой преэклампсией (8,9 %) оказались гетерозиготными носителями мутации F V Leiden по сравнению с 4,2% в контрольной группе. В другом исследовании

обнаружено 19 % гетерозигот по мутации FV Leiden с преэклампсией по сравнению с 7 % в контрольной группе (Dizon-Townson, 1996).

В литературе имеются данные и о связи мутации F V Leiden и APC-R и отслойкой плаценты. 17 из 27 женщин с отслойкой плаценты имели мутацию FV Leiden по сравнению с 5/29 в контрольной группе (Dizon-Townson, 1996). Также было обнаружено наличие данной мутации у 8 из 27 (30 %) женщин с отслойкой плаценты по сравнению с 3 % в контрольной группе.

При мутации MTHFR C677T, как причины гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов, многие исследователи пытаются установить также и связь её с развитием СПП. Brenner et al. обнаружили, что данной мутации принадлежит несомненная роль в структуре генетических тромбофилических причин развития СПП наряду с F V Leiden мутацией, а также мутацией гена протромбина G20210A. Один из этих дефектов имел место у 46 % женщин с СПП, а у 52 % женщин с преэклампсией и отслойкой плаценты также обнаружен один из этих трех дефектов. Хотя в ранних исследованиях не обнаружено связи между СПП и мутацией MTHFR C677T, в более поздних работах показана четкая связь между гетерозиготной мутацией MTHFR и СПП, при которой риск развития СПП возрастает в 2 раза [7; 8].

Исследования Kupfermink также подтверждают ведущую роль тромбофилии в структуре таких осложнений как ЗРП, ПОНРП, АГП: у 50 % женщин с ЗРП, согласно его данным, обнаруживается генетическая форма тромбофилии и у 11,4 % – тромбофилия приобретенная; у 60 % женщин с ПОНРП также обнаружена та или иная форма генетической тромбофилии, а у 10 % – приобретенная тромбофилия; среди пациенток с АГП тромбофилия составила 50 %. Таким образом, согласно анализу Kupfermink et al., 2000 г., среди беременных с разнообразными акушерскими осложнениями (ЗРП, привычное невынашивание, ПОНРП, АГП, преэклампсия) у 65 % выявляется та или иная форма тромбофилии, в то время как в контрольной группе – у 13 % [22; 28; 41; 152].

В настоящее время преэклампсию рассматривают как клиническую модель распространенного эндотелиоза. Преэклампсия характеризуется гиперкоагуляционным состоянием, ДВС, микротромбозами в различных органах и нарушением маточно-плацентарного кровотока. Избыточная депозиция фибрина в плаценте свидетельствует, что расстройства коагуляции и фибринолиза в плаценте могут играть роль в активации системы гемостаза. В условиях эндотелиопатии при преэклампсии наблюдается снижение экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов, включая протеин С, протеин S и антитромбин III. В ответ на повреждение или активацию эндотелиальные клетки экспрессируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, как фибронектин и др.

О важной роли снижения эффектов NO при преэклампсии свидетельствует тот факт, что в условиях эксперимента хроническое введение животным ингибиторов синтеза NO полностью имитирует картину преэклампсии. Это свидетельствует не только о роли, но и эндотелиальной дисфункции в патофизиологии преэклампсии [1; 3; 17].

До сих пор вопрос о том, защищены ли плодовой кровотоком и сосуды от гуморальных факторов, присутствующих в крови матери с преэклампсией, является весьма противоречивым. Так, у плодов матерей с преэклампсией отмечаются морфологические и биохимические проявления повреждения эндотелиальных клеток, также отмечается тромбоцитопения.

Вследствие прямого контакта с сосудистым эндотелиальным монослоем, различные субстанции плазмы могут быть возможными кандидатами на роль активаторов эндотелия при преэклампсии. К их числу относят в настоящее время растворимые протеины (например, антиэндотелиальные антитела, АФА, цитокины и пр.) липиды и перекиси липидов, форменные элементы крови (например, тромбоциты и нейтрофилы), микрочастицы плацентарной мембраны и некоторые тяжелые металлы. Нарушением эндотелиальной функции могут объясняться все главные симптомы преэклампсии (периферическая вазоконстрикция, повышение артериального давления, снижение концентрации

простациклина, усиление свертывающей активности, повышение потребления тромбоцитов и повышенная их активность) [47; 63; 132; 141].

ПОНРП является классическим акушерским осложнением, при котором развивается острая форма синдрома ДВС с возникновением массивного акушерского кровотечения, циркуляторных расстройств, вплоть до полиорганной недостаточности [16]. Частота ПОНРП по обобщенным данным мировой литературы колеблется в пределах 0,5–1 % по отношению ко всем родам. Впервые описавший массивное акушерское кровотечение при ПОНРП в 1901 г. De Lee называл это состояние «временной гемофилией», поскольку другие причины кровоточивости (ДВС-синдром) еще не были открыты.

Факторами, предрасполагающими к отслойке плаценты, являются преэклампсия, гипертоническая болезнь, заболевания почек, инфекционно-аллергические васкулиты и другие заболевания, протекающие с нарушениями в системе гемостаза, в том числе с хроническими формами ДВС, а также с патологическими изменениями сосудистой стенки. Кроме того, согласно результатам последних мета-анализов, генетические дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозам (мутация фактора V Leiden, дефицит АТ III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.) с высокой частотой обнаруживаются у пациенток с ПОНРП [52; 90; 100; 137].

В последние годы, как уже указывалось, внимание исследователей сконцентрировано на каузальной роли тромбофилии в возникновении ПОНРП. Если учесть, что тромбофилия способствует неполноценной инвазии трофобласта и дефектам плацентации, то ПОНРП – как следствие тромбофилии (АФС или генетически обусловленной) вполне объяснима. Так, по данным van der Molen et al. (1999), которые исследовали аномалии естественных ингибиторов свертывания и метаболизм гомоцистеина в качестве факторов риска плацентарной васкулопатии (отслойка плаценты или инфаркты плаценты), из 101 женщин у 22 также имела место гипертензия во время беременности. Активность протеина С была значительно ниже в исследуемой группе по сравнению со здоровыми беременными, и значительно чаще

выявлялись мутация MTHFR C677T и FV Leiden в исследуемой группе. Wiener-Megnagi et al., 2000 г., обследовали 27 женщин с ПОНРП. У 63 % пациенток было выявлено состояние APC-R (APC-отношение меньше или равно 2,5) по сравнению с 17 % в контрольной группе. При этом у 29,6 % была выявлена мутация FV Leiden, в то время как в контрольной группе у 3,4 % (1 пациентка с гетерозиготной мутацией FV Leiden).

Таким образом, тромбофилия в патогенезе различных акушерских осложнений играет значительную роль, при этом наиболее важным представляется мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии, поскольку тромбофилия, как конечный результат, может быть следствием дефектов различных компонентов системы гемостаза; различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же компонента; варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации; сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска [18; 30; 45; 48; 109; 125; 146]. Так, по данным Бицадзе В.О. (2003), отмечен высокий процент мультигенных форм тромбофилии у пациенток с синдромом потери плода, при этом в группе женщин с ранними выкидышами он составил 55,7 %, в группе поздних выкидышей – 62,3 %; в группе ранних преембриональных потерь – 39,3 %, в том числе АФС в сочетании с генетической формой тромбофилии – 19,4 %, 11,9 % и 21,4 % соответственно. Кроме того, мультигенная форма тромбофилии у пациенток с тяжелой и средней тяжести прееклампсией имела место в абсолютном большинстве случаев: 64,5 % и 73,75 % в ретро- и проспективной группе соответственно; в группе с острыми сосудистыми нарушениями (тромбозы, тромбоэмболии, ПОНРП) в 88 % [3; 7; 50; 65; 114; 133; 144].

Состояние тромбофилии представляют серьезный риск не только для исхода беременности, но и является угрозой жизни и здоровью женщины и ее плоду. В то же время новые данные о причинах тромбофилии открывают новые возможности профилактики многих осложнений беременности, включая маточно-плацентарную недостаточность, антенатальную гибель плода,

невынашивание беременности, тромбозы и тромбоэмболии. Использование этих новых методов защиты матери и плода помогут снизить частоту перинатальных и гестационных осложнений.

1.2. Стратегия профилактики и лечения осложнений беременности у женщин с наследственными и приобретенными формами тромбофилии

Артериальные и венозные тромбозы, а также тромбоэмболические осложнения, являются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Они продолжают оставаться в то же время и важнейшей причиной материнской заболеваемости и смертности. По обобщенным данным мировой литературы частота тромбоэмболических осложнений во время беременности колеблется в пределах 2–5 на 1000 родов [4; 6; 14].

Таким образом, независимо от механизма тромбофилии, будь то генетические дефекты гемостаза, циркуляция АФА или АФС и пр., противотромботическая терапия занимает основополагающее место в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений во время беременности.

Степень риска развития тромботических осложнений во время беременности, родов, операции кесарева сечения и в послеродовом периоде может быть различной.

Группу «высокого риска» классически составляют беременные с:

- генетической или приобретенной формами тромбофилии и одним случаем предшествующего ТГВ или ТЭЛА;
- повторными выкидышами в связи с АФС;
- предшествующими рецидивирующими тромбозами / ТЭЛА;
- тромбозами / ТЭЛА в течение настоящей беременности;
- искусственными клапанами сердца.

В этой группе беременных показана противотромботическая терапия во время беременности, а также в родах и в послеродовом периоде не менее 6 недель.

Группу «низкого риска» составляют беременные с одним случаем предшествующего тромбоза в отсутствие внешних факторов риска, а также беременные без тромбоемболических осложнений в анамнезе, но с дополнительными факторами риска, к которым относятся родоразрешение путем кесарева сечения; ожирение; длительный постельный режим или ограниченная подвижность; возраст более 35 лет. Эти женщины нуждаются в профилактике противотромботическими препаратами в родах и послеродовом периоде не менее 2 недель, а также в наблюдении и гемостазиологическом мониторинге во время беременности [6; 11; 13].

Противотромботические препараты, используемые при беременности, помимо эффективности, должны быть безопасны для матери и плода. В настоящее время препараты, доступные для профилактики тромбоемболических осложнений, несмотря на огромный прогресс в фармакологии и появление новых противотромботических препаратов, представлены гепарином и гепариноподобными смесями (НГ, НМГ, гепариноиды), дериватами кумарина и аспирином.

Гепарин все еще остается препаратом выбора для профилактики и терапии тромбоемболических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода во всех группах риска.

Результаты больших рандомизированных исследований небеременных женщин показали, что внутривенное введение гепарина в полной дозе с последующим переходом на режим подкожного введения дважды в сутки в дозах, пролонгирующих АЧТВ в терапевтическом интервале, эффективно и безопасно. Это позволило использовать гепарин в таком режиме у беременных с ТГВ и ТЭЛА. У беременных с тромбозами в анамнезе риск возвратных (рекуррентных) тромбозов повышен. В настоящее время

предложены 2 основных подхода и ведению беременных с предшествующим венозным тромбозом (ВТЭ) [12; 37; 73; 107; 124]:

1. активная профилактика гепарином или НМГ;
2. клиническое наблюдение с регулярным контролем с использованием неинвазивных тестов, как венозная компрессионная ультрасонография (КУС) или импедансная плетизмография (ИПГ).

Подкожное применение гепарина в дозе 5000 ЕД 2 раза в день эффективно и безопасно для профилактики ВТЭ во время беременности. Однако при этом следует учитывать, что у беременных с высоким риском такая доза может быть недостаточной. Из этого следует, что необходим контроль эффективности проводимой терапии. Наиболее значимыми тестами являются ранние маркеры тромбофилии – комплексы тромбин-антитромбин (ТАТ) и F1+2 протромбина. Имеются также данные, что риск рецидивирующих тромбозов значительно снижается при более интенсивной терапии гепарином в дозах, создающих в плазме уровень 0,1–0,2 МЕ/мл (измеряется как анти-фактор-Ха активность). Хотя преимущество этого подхода состоит в обеспечении достаточного антикоагулянтного эффекта при беременности, следует учитывать, что при таком режиме вероятно повышение риска кровотечения и остеопороза; кроме того, необходим постоянный лабораторный мониторинг терапии [12; 14].

Для беременных с предшествующими тромбозами, которые по каким-либо причинам не могут применять (эпизод ГИТ II (гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа) в анамнезе и пр.) или отвергают применение гепарина, альтернативой может быть клиническое наблюдение с регулярной ИПГ и КУС.

Несмотря на множество плюсов применения обычного, нефракционированного (НГ) или, иначе, высокомолекулярного гепарина, небезопасен так как он обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые, в основном, предопределены его структурой. Терапия НГ требует регулярного лабораторного контроля в связи с опасностью развития

геморрагии, являющейся основным побочным эффектом НГ. К другим побочным эффектам НГ относится остеопороз, алоpecia, некроз кожи; возможно проявление реакции гиперчувствительности [1; 2; 5]. Характерно также, что нефракционированный гепарин не способен ингибировать фактор Ха, связанный с тромбоцитами, в отличие от низкомолекулярных гепаринов.

Низкомолекулярные гепарины благодаря меньшей молекулярной массе и большей биодоступности дольше циркулируют в крови и обеспечивают продолжительный противотромботический эффект в значительно меньших суточных дозах. Поэтому возможно однократное подкожное введение препарата в сутки; препараты (в частности, фраксипарин) не вызывают образование гематом в области инъекций. Важнейшим преимуществом НМГ по сравнению с НГ является, безусловно, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, что связано с большей биодоступностью. Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НГ – способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что связано, преимущественно с воздействием на фактор Ха и ингибцией внешнего пути свертывания. НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарин-индуцированные тромбозы [6; 13; 17].

Учитывая механизмы действия НМГ и результаты применения их в широкой клинической практике, большинство исследователей склоняются к мысли, что нет необходимости в лабораторном контроле при использовании НМГ в терапевтических и, тем более, в профилактических целях. Тем не менее оценку их антикоагулянтного эффекта можно проводить по определению анти-Ха-активности (эффект предотвращения образования Ха-фактора). С ним соприкасается и другой чрезвычайно важный эффект ингибции внешнего пути свертывания. Наиболее чувствительные методы определения ТИП в настоящее время разрабатываются, а некоторые из них уже используются.

В настоящее время НМГ широко применяется в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромбозов, и тромбоэмболии.

Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

Долгое время вопрос трансплацентарного перехода НМГ оставался открытым. Однако в настоящее время уже известно, что НМГ не проникают через плаценту. Благодаря этому появилась возможность широкого применения НМГ в акушерской практике, в особенности у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с антифосфолипидным синдромом и при целом ряде состояний, сопровождающихся тромбофилией и внутрисосудистым свертыванием крови. Учитывая эффекты НМГ на внешний путь свертывания крови и эндотелий, появляется заманчивая перспектива использования НМГ с целью профилактики эндотелиальных изменений, свойственных преэклампсии [1; 2; 7; 11].

В заключение важно отметить, что, наряду с признанной ролью АФС и генетических форм тромбофилии в развитии разнообразных акушерских осложнений, недостаточно данных относительно значения мультигенных форм тромбофилии в генезе тромбозов и тромбоэмболии у беременных в молодом возрасте в отсутствие других факторов риска. Не выяснено, имеется ли их отличие от моногенных форм тромбофилии в течении гестационного процесса, не разработан алгоритм догестационной подготовки и тактики ведения гестационного и перипартального периодов, отсутствуют данные по оценке эффективности противотромботической профилактики у пациенток с синдромом потери плода, преэклампсией и острыми сосудистыми нарушениями в анамнезе.

Оценка литературных данных, касающихся вопросов ведения беременных женщин с тромбофилией, показала, что намечены следующие направления подхода к диагностике и ведению женщин с тромбофилией.

Женщинам с неблагоприятным исходом предыдущей беременности необходимо проводить скрининг на мультигенную генетическую тромбофилию.

При скрининге оценивается степень генетического повреждения, которое проявляется в виде тромботического риска. В зависимости от этого лечение антикоагулянтами подбирается индивидуально.

Учитывая высокую степень риска, усиливающуюся в связи с развитием беременности, частота наблюдений должна быть увеличена во избежание любого тромботического события, которое может поставить под угрозу беременность.

Необходимо осуществлять контроль показателей гемостаза, включая Д-димер, активность анти-Ха-фактора, а также УЗИ и КТГ плода.

Учитывая триггерный характер факторов риска (инфекционно-вирусные, аутоиммунные системные заболевания, варикозная болезнь нижних конечностей – суб- и декомпенсированная стадия, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринопатии и др.) необходимо осуществлять своевременные консультации и лечение у смежных специалистов.

После родов антитромботическая терапия должна проводиться в зависимости от степени риска, связанного со степенью тяжести тромбофилии.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология и материалы исследования

Исследование проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и в ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки» в 2017–2022 гг.

Методологической основой диссертационной работы стало проведение эпидемиологического, ретроспективного и проспективного исследований, а также оценка эффективности разработанного научно обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией. Клинические, функциональные, лабораторные (общеклинические, биохимические, молекулярно-генетические, гемостазиологические) и статистические методы исследования соответствовали поставленной цели и задачам исследования. Научная работа проводилась после получения письменного согласия пациенток на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг., пересмотр 2005 г.).

Дизайн исследования предполагал его последовательное поэтапное проведение (Рисунок 2.1).

I этап – ретроспективный анализ. Обследование 394 женщин Донецкого региона, у которых был отягощен акушерский анамнез (синдром потери плода различного срока гестации, средне-тяжелое течение преэклампсии, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), на наличие генетической тромбофилии.

Всего обследовано 394 женщины с репродуктивными потерями в анамнезе, из которых у 313 (79,44 %) впоследствии была выявлена генетическая тромбофилия. Проведен ретроспективный анализ данных

генетического исследования системы гемостаза (8 генов) и фолатного цикла (4 гена), уровень гомоцистеина у 313 женщин с генетической тромбофилией и репродуктивными потерями в анамнезе.

Цель: установить частоту встречаемости наследственных форм тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерских и перинатальных осложнений.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Критерии включения пациенток в исследование: фертильный возраст (18–49 лет), отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (синдром потери плода, преэклампсия средней и тяжелой степени, угроза невынашивания беременности с двумя репродуктивными потерями в анамнезе, задержка роста плода, острые сосудистые нарушения), неблагоприятный преморбидный фон (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, хронические вирусные и воспалительные заболевания, варикозная болезнь и др.), лабораторно подтвержденная генетическая тромбофилия.

Критерии исключения: возраст до 18 и старше 49 лет, аномалии развития внутренних половых органов как причина нарушения репродуктивной функции, фибромиома матки с клинически значимыми размерами узлов, наличие АФС, многоплодная беременность.

Выявлено: мутации генов протромбина F II (монозигота) – 8 (2,56 %), F V L (монозигота) – 17 (5,43 %), F V L (гетерозигота) + F II (гетерозигота) – 6 (1,92 %), F II (гетерозигота) – 35 (11,18 %), F V L (гетерозигота) – 52 (16,61 %), F I – 155 (49,52 %), PAI-1 – 249 (79,55%), GP Ia/IIa – 215 (68,69 %), GP IIb/IIIa – 80 (25,56 %), MTHFR 677 – 57 (18,21%), MTHFR 1298 – 61 (19,49 %), MTR – 33 (10,54 %), MTRR – 131 (41,85 %). Из 313 женщин с генетической тромбофилией и репродуктивными потерями в анамнезе гипергомоцистеинемия выявлена в 65 (20,77 %) случаях: I степени – у 53 (16,93 %) пациенток, II степени – у 12 (3,83 %) пациенток.

Вывод: наличие маркеров генетической тромбофилии и нарушение фолатного цикла можно рассматривать как одну из причин отягощенного акушерского анамнеза.

II этап – проспективное исследование. Цель: провести анализ структуры мультигенных форм тромбофилии при различных акушерских осложнениях и установить наиболее неблагоприятные в развитии этих осложнений сочетания мутаций генов; изучить влияние двух типов генетической тромбофилии (критериальной и некритериальной) на исход

настоящей беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и состояние их новорожденных.

Было обследовано 277 пациенток с установленной до наступления настоящей беременности генетической тромбофилией и отягощенным течением предыдущих беременностей (синдром потери плода, ЗРП, ПЭ, ПОНРП). В группу I КТ (n = 120 (43,32 %)) вошли беременные, у которых выявлены полиморфизмы критериальных генов тромбофилии (F V Leiden, F II – G 20210 A G>A). В группу II НКТ вошли беременные (n = 157 (56,68 %)), у которых выявлены полиморфизмы некритериальных генов тромбофилии (FGB, F XIII A, F VII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, PAI-1).

Исследовали следующие гены тромбофилии:

1. Фактор F V Leiden (G 1691A) G>A;
2. Протромбин (G 20210 A) G>A;
3. Фибриноген (455 G/A);
4. PAI-1 (675 4G/4G, 675 4G/5G);
5. GP Ia/IIa (807 C>T);
6. GP IIb/IIIa (1565 T >C);
7. Фактор VII свертывания крови F VII (10976 G>A);
8. Фактор XIII свертывания крови F XIII (A1:9 G>T).

А также гены фолатного цикла:

1. MTHFR (C 677 C>T);
2. MTHFR (1298 A>C);
3. MTR (2756 A>G);
4. MTRR (66 A>G).

Определение полиморфизмов генов тромбофилии и фолатного цикла выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основные этапы выявления генетических дефектов гемостаза и фолатного цикла включали: выявление ДНК, амплификацию (методом ПЦР), рестрикцию. Полное расщепление продукта ПЦР свидетельствует о наличии в анализируемой ДНК гомозиготной формы мутации, а частичное – о гетерозиготной мутации.

Концентрацию гомоцистеина в плазме крови определяли иммуноферментным методом (реактивы «Axis» фирмы «Axis-Sheeld AS», Норвегия). Степень гипергомоцистеинемии: 15–30 мк/моль/л – легкая, 31–100 мк/моль/л – средняя, > 100 мк/моль/л – тяжелая степень.

Эти некритериальные гены выбраны ввиду их влияния на различные звенья гемостаза: прокоагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое. О функции этих звеньев можно судить по результатам гемостазиограммы. Так, мутация гена FGB способствует повышению уровня фибриногена в крови на 10–30 % и повышает вероятность привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, дистресса плода. Мутация F VII снижает уровень фактора VII в крови на 30 % и вызывает у новорожденных геморрагический синдром. Полиморфизм F XIII оказывает влияние на формирование плаценты и участвует в «сшивании» фибрина, снижая чувствительность к фибринолизу. Это повышает гиперкоагуляцию, нарушает кровоток и микроциркуляцию, вследствие чего возрастает риск перинатальных и гестационных осложнений. PAI-1 контролирует фибринолиз и играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца. Его повышенный уровень обуславливает формирование тромботического состояния. При этом повышаются риски ранних и поздних выкидышей, развития тяжелой преэклампсии, отслойки плаценты и тромботических осложнений. Определение гена PAI-1 крайне важно при обследовании пациенток с неблагоприятным исходом беременности. Мутации (полиморфизмы) генов тромбоцитарных рецепторов (GP Ia/IIa и GP IIb/IIIa) повышают риск послеоперационных тромбозов. Они увеличивают адгезию тромбоцитов вследствие изменения свойств их рецепторов и способствуют нарушению микроциркуляции в сосудах мелкого и среднего калибра. Это является причиной фетоплацентарной дисфункции и осложнений со стороны плода.

На этом же этапе было изучено влияние НМГ в комплексном лечении и профилактике гестационных осложнений при критериальной и некритериальной тромбофилии. Помимо беременных групп I КТ (n = 120)

и II НКТ (n = 157) дополнительно были обследованы беременные с некритериальной тромбофилией, которые получали симптоматическую терапию осложнений беременности без назначения НМГ (т.е. согласно протоколу, в котором не предусмотрено назначение антикоагулянтной терапии) – они составили экзаменационную группу (ЭГ, n = 78).

III этап. Разработка и внедрение алгоритма ведения пациенток с отягощенным акушерским анамнезом с учетом типа тромбофилии во время настоящей беременности и после родоразрешения.

IV этап. Оценка эффективности разработанного и патогенетически обоснованного комплекса диагностики и лечебно-профилактических мероприятий.

2.2. Методы исследования

Клинико-лабораторное обследование включало инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерометрические исследования кровотока в артериях пуповины, маточных и плодовых артериях, кардиотокография в динамике, электро-, эхо-кардиограмма), лабораторные (клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также исследования системы гемостаза, в том числе генетические.

Методы исследования включали в себя детально собранный соматический, акушерско-гинекологический и генетический анамнез; лабораторное исследование (биохимические исследования крови, мочи, гормональные исследования яичников, надпочечников, щитовидной железы); инфекционный профиль (инфекции, передающиеся половым путем, спектр условно-патогенной флоры, гепатит В и С, ВИЧ); инструментальные методы (УЗИ – фетометрия плода и плаценты; доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, маточных артериях и артериях плода; кардиотокография в динамике; ЭКГ; Эхо-КГ). При оценке состояния плода

использовались данные УЗИ, КТГ, доплерометрии. Состояние новорождённых при рождении оценивалось по шкале Апгар.

При анализе течения беременности определялась частота осложнений беременности с учетом результатов инструментальных и лабораторных методов обследования, при оценке состояния и развития плода использовались данные УЗИ, КТГ, доплерометрии.

Функциональное состояние новорожденных в течение первых пяти минут оценивалось по шкале Апгар, предложенной Вирджинией Апгар в 1953 г. Степень пренатальной гипотрофии для доношенных детей определяли с помощью массо-ростового показателя Кетле, для недоношенных детей – по таблицам Г.М. Дементьевой (1981).

В отношении всех беременных, рожениц и родильниц применялись общепринятые клинические методы наблюдения и обследования. В динамике оценивалось общее состояние, пульс, артериальное давление, температура и масса тела, а также другие параметры.

Лабораторные исследования в обязательном порядке включали в себя общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, RW (двукратно), определение групповой и резус-принадлежности, описание отделяемого мазков из влагалища и уретры, исследование на инфекции, передающиеся половым путем. Комплексное клиническое обследование включало инструментальные методы – ЭКГ и Эхо-КГ. Всем беременным проводилось УЗИ матки, плода, плацентометрия и доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины и маточных артериях в реальном масштабе времени для уточнения акушерского диагноза и коррекции тактики лечения осложнений беременности и родоразрешения. УЗИ и доплерометрию сосудов проводили на ультразвуковом диагностическом аппарате «Madison» (Samsung, HS70A, 2017, Корея); Affiniti 70 (Philips, 2021, Нидерланды).

Задержка роста плода I степени диагностировалась при отставании параметров фетометрии на 2 недели, при II степени – на 3–4 недели, при III степени – более чем на 4 недели. Плацентометрия включала в себя измерение

толщины плаценты, установление локализации и степени зрелости плаценты (по Grannum et al., 1979).

Доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока осуществляли на основании анализа кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях, артерии пуповины.

Кардиотокографическое исследование проводилось на аппарате монитор фетальный («Сонамед 200-С», 2017, РФ). Оценка результатов исследования: 8–6 баллов свидетельствуют о нормальной сердечной деятельности; 5 баллов – начальные проявления нарушения жизнедеятельности; 4 балла и менее – серьезные изменения состояния плода, требующие немедленного родоразрешения.

Исследование системы гемостаза включало в себя определение показателей плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического и антикоагулянтного звена. Определяли следующие показатели крови по общепринятым методикам: концентрация фибриногена, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), протромбиновый индекс (ПИ), количество тромбоцитов в периферической крови и определение агрегационной активности тромбоцитов с четырьмя индукторами (коллаген, АДФ, адреналин, ристомицин), активность антитромбина-III (АТ III) и плазминогена.

Хромогенный метод определения активности АТ III основан на способности АТ III в присутствии гепарина нейтрализовать тромбин в плазме крови (проводили набором НПО «Реном», Москва). Норма активности АТ III – 80–120 %.

Количественное определение активности плазминогена в плазме крови проводили фотометрическим методом с использованием хромогенного субстрата (набор реагентов для определения плазминогена РЕАХРОМ – Плазминоген, Москва). Норма активности 80–140 %

Определение Д-димера с помощью латекс-теста Dimertest (Agen, Австралия), который является одним из наиболее специфичных тестов тромбофилии и тромбоза.

Лечение НМГ проводили под контролем активности анти-Ха-фактора. Определение анти-Ха-активности гепарина в плазме крови проводили оптическим методом с помощью наборов РЕАХРОМ – Гепарин, Москва. Интерпретация результатов: при введении гепарина в профилактической дозе его анти-Ха-активность в плазме крови должна составлять 0,1–0,3 МЕ/мл. При введении гепарина в терапевтических целях его анти-Ха-активность в плазме крови должна составлять 0,3–0,7 МЕ/мл.

С целью исключения из исследования женщин с антифосфолипидным синдромом были проведены тесты на наличие антикардиолипидных антител класса IgG и IgM, а также антител к β 2-гликопротеину-I методом твердофазового иммуноферментного анализа ELISA. Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось в 3 этапа: скрининг-тесты, коррекционная проба, подтверждающая проба с фосфолипидами. Положительный результат хотя бы одного из анализов расценивался нами как достаточное основание для исключения пациентки из исследования.

2.3. Реабилитационные и лечебно-профилактические мероприятия у женщин с генетической тромбофилией на догестационном этапе, во время беременности и после родов

На основании проспективного исследования был проведен анализ полученных данных о частоте и структуре акушерских и перинатальных осложнений при генетической тромбофилии, был разработан и внедрен алгоритм ведения пациенток с установленной данной патологией, начиная с этапа планирования беременности или ранних сроков, ведения беременности, родов и послеродового (послеоперационного) периода. Алгоритм включал три этапа оказания медико-профилактической помощи и интенсивного наблюдения

за пациентками с генетической тромбофилией с учетом риска развития тромбозов (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Риск развития тромбозов при генетической тромбофилии

Умеренный риск тромбозов	Высокий риск тромбозов
<ul style="list-style-type: none"> – мутация F V L в гетерозиготе – мутация F II в гетерозиготе – мутация PAI-1 в гомо- и гетерозиготе (вызывает гипофибринолиз) – мутация генов тромбоцитарных рецепторов (GP Ia/IIa:807 C>T, GP IIb/IIIa:1565 T>C) в гетеро- и гомозиготе + отягощенный личный и семейно-тромботический анамнез + коморбидные заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> – дефицит АТ III – дефицит протеина С – дефицит протеина S – мутация F V L в гомозиготе – мутация F II в гомозиготе – мутация F II и F V L в гетерозиготе + персистирующие сопутствующие факторы риска + отягощенный акушерский и сосудисто-тромботический анамнез

I этап – прегравидарная подготовка

1. Объем исследований:

- анамнез личный, семейный сосудисто-тромботический;
- полное клиничко-лабораторное клиническое обследование (инфекционный профиль, клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, гормональное обследование яичников, надпочечников, щитовидной железы, пролактин);

- ультразвуковое исследование гениталий, внутренних органов, почек;

- диагностика генетического типа тромбофилии;

- гемостазиограмма, волчаночный антикоагулянт, АФА.

- медико-генетическое консультирование (по показаниям);

- консультации врачей – смежных специалистов.

2. Система профилактических и лечебных мероприятий:

- диспансерное наблюдение в перинатальном центре III уровня;

- коррекция соматической и гинекологической патологии, гематологических и гемостазиологических нарушений;

- в фертильном цикле базисный курс, включающий в себя антикоагулянты, витамины группы В, С, фолиевую кислоту и ее метаболиты;
- при повышении гомоцистеина, при мутации MTHFR C677T в гомозиготе прием фолиевой кислоты за 3–4 месяца до планирования беременности под контролем уровня гомоцистеина;
- НМГ в профилактической и лечебной дозах при умеренном и высоком тромбогенном риске тромбофилий в сочетании с отягощенным акушерским и семейно-тромботическим анамнезом, персистирующими факторами (сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, системные аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции, операции), в послеоперационном (послеродовом) периоде под контролем маркеров тромбофилии (Д-димер, РКМФ, агрегация тромбоцитов) и активности анти-Ха фактора;
- при наличии гиперагрегации тромбоцитов различной степени выраженности под контролем агрегатограммы (1 раз в 2–3 месяца) – антиагреганты до 35–36-й недели беременности с последующей отменой до срока родов;
- при наличии АФА или ВА пациентки исключались из исследования (см. критерии включения и исключения).

II этап – профилактика гестационных осложнений

1. Объем исследований:

- стандартное клиничко-лабораторное обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, гормональный фон и другие показатели);
- консультация в генетическом центре с определением фетальных маркеров с целью исключения врожденных пороков развития плода в сроке 12–14 недель, определение риска развития задержки роста плода, тяжелой ПЭ в сроке 18–20 недель беременности;
- гемостазиологический контроль в динамике 1 раз в 10–14 дней в зависимости от риска ВТЭО (включая Д-димер, фибриноген, АЧТВ, агрегацию тромбоцитов, уровень гомоцистеина в 18–20 и в 26–28 недель);

– начиная с 10–12-й недели, в сроках 20–22 недели – УЗИ, а в 30–32 и в 38–40 недель – УЗИ, доплерометрия, плацентометрия, фетометрия – для решения вопроса о методе родоразрешения;

– кардиотокография (КТГ) в III триместре 1 раз в 10 дней и по показаниям;

– при наличии хронических соматических заболеваний – совместное ведение со смежными специалистами.

2. Ранняя профилактика осложнений беременности:

– витаминно-минеральный комплекс для беременных – продолжать (см. I этап);

– препараты, содержащие гестагены (угроза прерывания беременности);

– препараты железа при снижении уровня гемоглобина менее 110 г/л;

– препараты – ингибиторы активации тромбоцитов под контролем агрегатограммы (по показаниям);

– НМГ, коррекция дозы – с учетом результатов коагулограммы, Д-димера, активности анти-Ха фактора;

– отмена НМГ проводится временно при кровомазании (отслойка плаценты), при развитии родовой деятельности или за 24 часа до планового родоразрешения;

– при выявлении пороков развития – прерывание беременности по медицинским показаниям;

– при возникновении осложнений беременности – обязательная госпитализация;

– дородовая госпитализация в сроке 38–39 недель (по показаниям – раньше) для решения вопроса о методе родоразрешения.

III этап – профилактика осложнений послеродового или послеоперационного периода

1. Объем исследований:

- стандартное клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови и др. по показаниям);
- гемостазиологический контроль в динамике;
- Д-димер, активность анти-Ха фактора по показаниям на 4-е, 10-е, 14-е сутки, через 30 и 50 дней;
- УЗИ полости матки.

2. Схема профилактических мероприятий:

- раннее вставание, компрессионное белье (после операции или при наличии варикозной болезни ног), раннее прикладывание к груди; прием витаминно-минеральных комплексов для беременных; профилактика инфекционных осложнений, утеротоники, препараты железа по показаниям;
- возобновление профилактики тромбоэмболических осложнений осуществляется спустя 8–10 ч после операции / родов НМГ в течение 10–14 суток под контролем Д-димера, при нормализации показателя на 4–5-е сутки – длительность приема до 7 суток, при повышенных значениях Д-димера – до 14 суток с возможным переходом на препараты – ингибиторы активации тромбоцитов в течение 4 недель;
- при генетической тромбофилии высокого риска продолжить прием НМГ до 6 недель в профилактической дозе под контролем Д-димера, при необходимости – коррекция дозы по уровню активности анти-Ха-фактора.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

На I этапе было проведено обследование 313 небеременных женщин с выявленной тромбофилией, с отягощенным акушерским анамнезом и имеющих при этом репродуктивные планы. У данной группы пациенток регистрировалась высокая частота осложнений беременности в анамнезе: ЗРП (246 (78,59 %)), плацентарная недостаточность (179 (57,19 %)), угроза невынашивания беременности (172 (54,95 %)), преэклампсия средней и тяжелой степени (152 (48,56 %)), синдром потери плода (148 (47,28 %)), в подавляющем большинстве случаев – сочетанные осложнения (277 (88,50 %)).

Из экстрагенитальной патологии наиболее часто – в каждом пятом случае – встречались различные заболевания щитовидной железы (у 70 (22,36 %) женщин), в каждом шестом случае – болезни сердечно-сосудистой системы (у 53 (16,93 %)), в каждом седьмом случае – заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта (у 46 (14,70 %)).

В структуре гинекологических заболеваний регистрировали нарушение менструального цикла (у 65 (20,77 %)), острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (у 53 (16,93 %)).

На основании анализа репродуктивного анамнеза женщин с генетически подтвержденной тромбофилией установлено, что в 42,17 % случаях (у 132 женщин) был отягощен семейный акушерский анамнез, а в 30,99 % (у 97 женщин) – отягощен семейный сосудисто-тромботический анамнез.

На II этапе проспективного исследования было обследовано 277 беременных женщин с отягощенным течением предыдущих беременностей (СПП, ЗРП, ПЭ различной степени тяжести и ПОНРП) и наличием генетически подтвержденной тромбофилии. Пациентки были распределены в две группы. Так, в группу I КТ были включены 120 беременных, у которых были выявлены

мутации критериальных генов (F V L, F II). Группа II НКТ была сформирована из 157 беременных, у которых были выявлены полиморфизмы некритериальных генов тромбофилии (FGB, F VII, F XIII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, PAI-1).

Пациентки обеих групп были повторнобеременными с неблагоприятным исходом предыдущих беременностей и гестационными осложнениями.

Возраст женщин в сравниваемых группах колебался от 23 до 40 лет и его средние показатели не имели статистически значимых межгрупповых различий. Так средний возраст женщин в группе I КТ составил $27,5 \pm 3,3$ года, в группе II НКТ – $28,1 \pm 2,9$ года ($p > 0,05$). Большинство женщин в сравниваемых группах были старше 30 лет. В отношении социальной характеристики обследованных пациенток достоверные межгрупповые различия также не были выявлены (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

Показатель		Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157	
		абс.	%	абс.	%
Образование	Высшее	75	62,50	92	58,60
	Незаконченное высшее	24	20,00	37	23,57
	Средне-специальное	12	10,00	15	9,55
	Среднее	9	7,50	13	8,28
Трудовая занятость	Служащие, работа в офисе	64	53,33	90	57,32
	Домохозяйки	29	24,17	35	22,29
	Рабочие	17	14,17	22	14,01
	Студенты	10	8,33	10	6,37
Брак	Зарегистрирован	88	73,33	118	75,16
	Не зарегистрирован	32	26,67	39	24,84
Примечание – между сравниваемыми группами не выявлено достоверно значимых различий ($p > 0,05$).					

Все женщины проживали в Донецком регионе, большинство из них имели высшее образование, служащие, состояли в зарегистрированном браке, каждая вторая состояла на государственной службе или трудилась в офисе.

Анализ состояния здоровья женщин сравниваемых групп показал, что они чаще всего страдали заболеваниями щитовидной железы, хроническими воспалительными заболеваниями различной локализации, а также сердечно-сосудистой патологией (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Экстрагенитальные заболевания у пациенток с генетически подтвержденной тромбофилией

Характер патологии		Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157	
		абс.	%	абс.	%
Заболевания щитовидной железы		64	53,33	82	52,23
Хронические воспалительные заболевания	– тонзиллит	59	49,17	71	45,22
	– вирусные заболевания (ВПГ, ЦМВ, Candida)	31	25,83	42	26,75
Заболевания сердечно- сосудистой системы	– гипертоническая болезнь	24	20,00	19	12,10
	– нейро-циркуляторная дистония	61	50,83*	58	36,94
	– варикозная болезнь	18	15,00	19	12,10
	– сосудисто-тромботические эпизоды в анамнезе	22	18,33*	16	10,19
Заболевания мочевыделительной системы		26	21,67	35	22,29
Анемия		27	22,50	34	21,66
Отягощенный сосудисто-тромботический анамнез (семейный)		57	47,50*	38	24,20
Примечание – * – достоверно значимое различие между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).					

Заболевания щитовидной железы были выявлены у каждой второй пациентки групп I КТ и II НКТ (соответственно 53,3 % и 52,2 %, $p > 0,05$), и представлены нарушением функции щитовидной железы, гипотиреозом легкой и средней степени тяжести. Они занимали I место в структуре экстрагенитальной патологии. Также в каждом втором случае среди женщин

сравниваемых групп (соответственно 49,2 % и 45,2 %, $p > 0,05$) был отмечен хронический тонзиллит, занимая II место в структуре соматической патологии. В каждом четвертом случае у пациенток были хронические вирусные заболевания (соответственно 25,8 % и 26,8 %, $p > 0,05$), в каждом пятом – заболевания мочевыделительной системы (соответственно 21,7 % и 22,3 %, $p > 0,05$). Среди заболеваний почек ведущее место занимал пиелонефрит, который характеризовался бактериурией, лейкоцитурией, микрогематурией и длительным упорным течением. Несмотря на проводимую терапию, процесс был склонен к рецидивированию с наличием анемии и, в отдельных случаях, к эндогенной интоксикации (Рисунок 3.1).

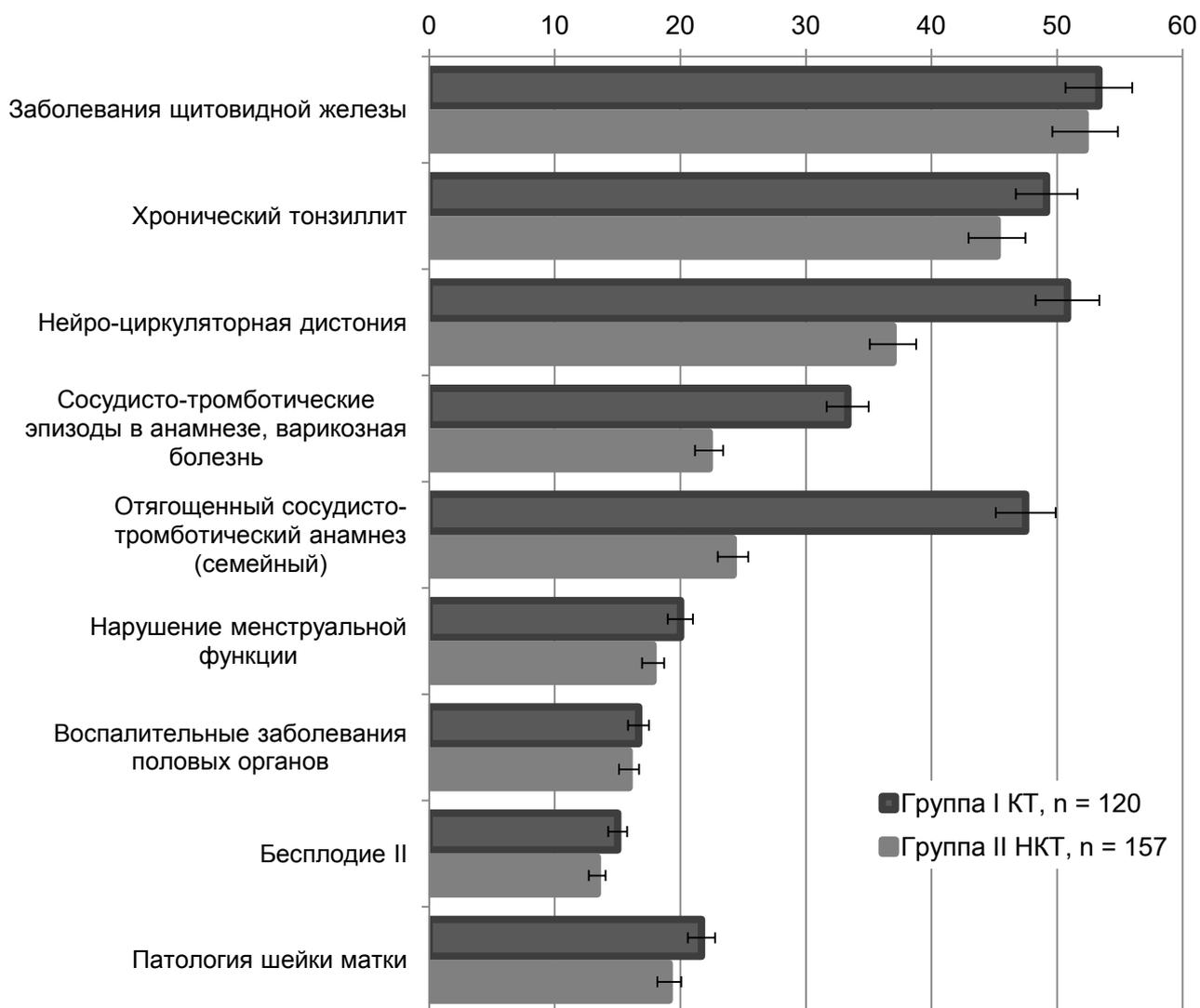


Рисунок 3.1 – Частота экстрагенитальной и генитальной патологии у пациенток с генетической тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе (%)

Сердечно-сосудистая патология была представлена разнообразно, при этом у пациенток группы I КТ по сравнению с группой II НКТ вдвое чаще был отягощен сосудисто-тромботический анамнез (18,3 % случаев против 10,2 %, $p < 0,05$), этому факту уделяли особое внимание. Варикозная болезнь нижних конечностей зарегистрирована с одинаковой частотой у пациенток в группах I КТ и II НКТ – соответственно в 15,0 % и 12,1 % случаев ($p > 0,05$). Нейро-циркуляторная дистония наблюдалась в 1,4 раза чаще у пациенток группы I КТ по сравнению с группой II НКТ (соответственно 50,8 % и 36,9 % случаев, $p < 0,05$).

Привлекает внимание тот факт, что сосудисто-тромботический анамнез был отягощен не только у самих пациенток, но и носил семейный характер и был представлен ранними (до 50 лет) инсультами, инфарктами, тромбозами различной локализации у одного из родителей. Причем, в группе I КТ семейный сосудисто-тромботический анамнез был отягощен в каждом втором случае, а в группе II НКТ – в каждом четвертом (соответственно 47,5 % и 24,2 %, $p < 0,05$). Следует отметить, что чаще это имело место на фоне варикозной болезни и в период обострения хронических бактериальных и / или вирусных заболеваний (пиелонефрит, тонзиллит, ВПГ, ЦМВ и COVID-19).

Изучение особенностей менструальной функции у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе и выявленной тромбофилией показало, что продолжительность менструального цикла у пациенток в группах I КТ и II НКТ составила соответственно $28,5 \pm 3,2$ и $29,3 \pm 3,7$ дня ($p > 0,05$). Согласно тестам функциональной диагностики менструальный цикл был двухфазный, однако у 14 (11,67 %) женщин группы I КТ и у 23 (14,65 %) женщин группы II НКТ была выявлена недостаточность лютеиновой фазы ($p > 0,05$).

Хронические воспалительные заболевания гениталий встречались с одинаковой частотой у пациенток сравниваемых групп (Таблица 3.3, Рисунок 3.1). Как правило, хронические аднекситы и эндометриты возникали после первого или второго самопроизвольного аборта, что, возможно, связано

с недостаточной профилактикой инфекции после вмешательства в связи с остатками плодного яйца в матке.

Таблица 3.3 – Частота и структура гинекологической патологии у женщин сравниваемых групп

Показатель	Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157	
	абс.	%	абс.	%
Нарушение менструальной функции	24	20,00	28	17,83
Воспалительные заболевания половых органов	20	16,67	25	15,92
Бесплодие II (после перенесенных самоабортов)	18	15,00	21	13,38
Эндометриоз	3	2,50	2	1,27
Патология шейки матки	26	21,67	30	19,11
Примечание – между сравниваемыми группами не выявлено достоверно значимых различий ($p > 0,05$).				

В дальнейшем хронический эндометрит и инвазивные вмешательства приводили к стойкой гипоплазии эндометрия, плохой поддающейся реабилитации, которые потом являлись дополнительной причиной неразвивающейся беременности.

Пациентки обеих групп были повторно беременными с неблагоприятным исходом предыдущих беременностей и гестационными осложнениями. По возрасту, паритету различий не было. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Проспективный анализ показал наличие в анамнезе у пациенток в изучаемых группах разнообразных осложнений гестационного периода (Таблица 3.4). Наиболее значимыми из них были угроза прерывания беременности в I и II триместрах, самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель, внутриутробная гибель плода (Рисунок 3.2).

Таблица 3.4 – Частота осложнений при предыдущих беременностях у женщин в зависимости от выявленного типа тромбофилии

Осложнения	Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157	
	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности:				
– I триместр	42	35,00	33	21,02
– II триместр	39	32,50	46	29,30
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель	24	20,00	28	17,83
Преждевременные роды	37	30,83	39	24,84
Преждевременная отслойка плаценты	24	20,00	22	14,01
Задержка роста плода:	40	33,33	35	22,29*
– II степени	26	21,67	27	17,20
– III степени	14	11,67	8	5,10*
Структурные нарушения в плаценте	34	28,33	22	14,01
Преэклампсия:	41	34,17	30	19,11*
– средней степени	27	22,50	21	13,38*
– тяжелой степени	14	11,67	9	5,73
Внутриутробная гибель плода	19	15,83	15	9,55
Тромботические и тромбоэмболические осложнения	8	6,67	1	0,64*
Примечание – * – достоверно значимое различие между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).				

Факт потери беременности различного срока гестации у женщин с генетической тромбофилией обоих типов («критериальной» и «некритериальной») дает основание предполагать, что изменение гемостаза в сторону гиперкоагуляции усиливается у данного контингента женщин в связи с тем, что физиологическая беременность сопровождается повышением и активностью факторов свертывания крови при одновременном снижении антикоагулянтной активности и фибринолиза [1; 4].

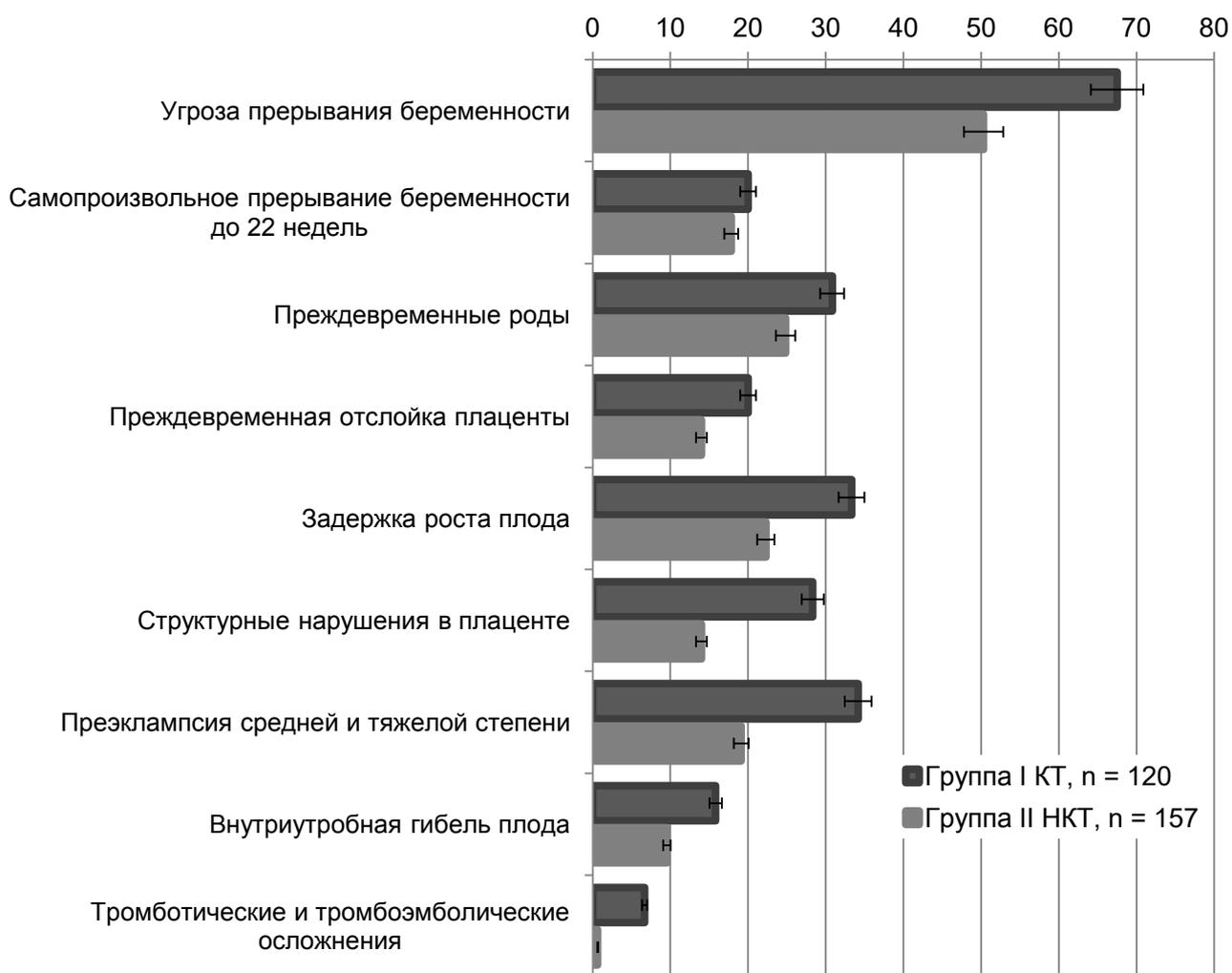


Рисунок 3.2 – Частота осложнений при предыдущих беременностях у пациенток с генетической тромбофилией (%)

Тромбофилия при наличии дефектов генов, контролирующих фибринолиз и процессы антикоагуляции, приводит к микротромбированию сосудов маточно-плацентарного ложа, что влияет на процесс имплантации и глубину инвазии оплодотворенной яйцеклетки, развиваются ранние эмбрионические и в более поздних сроках потери плода. В условиях тромбофилии это приводит к широкому спектру акушерских осложнений от потерь беременности ранних сроков до ЗРП, АГП, ПОНРП, ПЭ.

Вторым наиболее часто встречающимся осложнением беременности была преэклампсия средней и тяжелой степени, причем, достоверно чаще у пациенток с «критериальной» тромбофилией ($p < 0,05$) (Рисунок 3.2).

Наиболее неблагоприятным в прогностическом отношении был дистресс плода, который регистрировался у каждой третьей беременной обеих групп. Эти изменения были следствием изменения структуры плаценты (гиперплазия, раннее старение с появлением кальцификатов и петрификатов), нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, выявленных при УЗИ, начиная со II триместра (18–20 нед. беременности). Сегодня в качестве ведущего фактора развития ПЭ рассматривается ишемия, которая сопровождается вазоспазмом, микротромбозом сосудов плаценты.

Задержка роста плода является одним из серьезных осложнений, ведущих к перинатальной заболеваемости и смертности, у пациенток с критериальной тромбофилией он имел место в каждом третьем случае, с некртериальной – в 1,4 раза реже ($p < 0,05$).

Анализируя течение послеродового периода, следует отметить, что тромботические осложнения наблюдались в обеих группах, но чаще – у пациенток с критериальной тромбофилией ($p < 0,05$).

Подводя итог результатам данного этапа исследования, следует отметить, что независимо от типа (критериальная и некртериальная), тромбофилия оказывает одинаково неблагоприятное влияние на течение и исход беременности. Однако частота и тяжесть осложнений превалировали в группе с критериальной тромбофилией.

По данным ряда исследований, наследственные и приобретенные тромбофилии обнаруживаются более чем в половине случаев (49–65 %) у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Многие авторы рекомендуют проводить среди женщин с неблагоприятным исходом беременности дородовой скрининг на мультигенную тромбофилию с намерением предложить лечение НМГ. Большинство исследователей поддерживает этот подход, предполагая, что микротромбы, тромбоз и инфаркты плаценты приводят к осложнениям беременности или ее потере [1; 5; 7]. Тем не менее, согласно современным рекомендациям скрининг на тромбофилию следует проводить только в случае семейного или личного

тромботического анамнеза, при установлении связи между гиперкоагуляцией и неудачным исходом беременности. Более полное генетическое обследование нецелесообразно по финансовым соображениям.

Таким образом, у всех пациенток с акушерскими потерями в анамнезе и выявленной генетической тромбофилией отмечалась высокая частота экстрагенитальной патологии, гинекологическая заболеваемость, отягощенный семейный сосудисто-тромбоцитарный анамнез. Наиболее часто встречающимися осложнениями были репродуктивные потери, преимущественно в I–II триместрах по типу замершей беременности, рецидивирующая угроза прерывания беременности, не поддающаяся общепринятой гормональной терапии, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормальной расположенной плаценты, осложненная дистрессом плода. Течение беременности у этих женщин осложнялось преэклампсией II половины беременности, которая характеризовалась рецидивирующим упорным течением, ранним началом, быстрым прогрессированием и переходом в тяжелые формы, которые требовали немедленного родоразрешения по жизненным показаниям. Часто регистрировался пиелонефрит, который плохо поддавался антибактериальной терапии.

Тяжелым осложнением беременности и родов были тромбозы различной локализации: илеофemorальные, бедра и голени, в системе легочной артерии и сосудах головного мозга, а также наличие инфарктов в плаценте с последующей ее отслойкой, дистрессом плода.

Среди новорожденных выявлено снижение адаптационных механизмов в раннем неонатальном периоде, недоношенность и гипотрофия.

Обследованные пациентки составляют группу высокого риска репродуктивных потерь и осложненного течения беременности и родов, что явилось основанием для более детального и углубленного их обследования, в том числе и генетического, а также реабилитации, как на стадии планирования беременности, так и с ее наступлением.

Выявлено, что ранний неонатальный период у новорожденных от предыдущих родов от матерей с генетической тромбофилией протекал с некоторыми особенностями. Так, оценка по шкале Апгар (на 1-й минуте) в группе I КТ составила $5,3 \pm 0,3$ балла, а в группе II НКТ – $7,4 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$).

Преждевременные роды жизнеспособными новорожденными зарегистрированы в каждом четвертом случае, при этом задержка роста плода и дистресс плода выявлялись преимущественно у женщин группы I КТ (по сравнению с группой II НКТ в 1,5 раза и в 2,1 раза чаще, $p < 0,05$). Также среди новорожденных выявлено снижение адаптационных механизмов в раннем неонатальном периоде и высокая заболеваемость: НМК, ДВС-синдром, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости в первые сутки жизни, внутриутробное инфицирование.

Данная категория женщин с генетической тромбофилией нуждается в обследовании, реабилитации и лечении, как на этапе планирования беременности, так и с наступлением беременности. Своевременное проведение указанных мероприятий будет способствовать улучшению перинатальных исходов и состояния здоровья их новорожденных.

ГЛАВА 4

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Анализ частоты генетической тромбофилии у женщин Донецкого региона с гестационными и перинатальными осложнениями в анамнезе

Для решения поставленных задач были обследованы женщины с генетической тромбофилией: 590 пациенток с гестационными и перинатальными осложнениями в анамнезе и 78 женщин экзаменационной группы, а также 52 беременные контрольной группы без осложненного акушерского анамнеза и без генетической тромбофилии.

На I этапе было проведено генетическое обследование системы гемостаза и фолатного цикла и уровня гомоцистеина у 313 женщин детородного возраста Донецкого региона, с генетической тромбофилией, имеющих в анамнезе акушерские и перинатальные осложнения и планирующих беременность, и 277 беременных, стоящих на диспансерном учете в перинатальном центре III уровня.

Лабораторные исследования были проведены в специализированной лаборатории Медицинского центра ООО «Био-лайн» в течение 2019–2022 гг.

Для исключения из исследования женщин с АФС, всем пациенткам были проведены обследования на антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт с интервалом в 12 недель, определяли антитела класса Ig G и Ig M к кардиолипину, к $\beta 2$ GPI методом твердофазового иммуноферментного анализа ELISA. При положительном результате хотя бы одного теста пациентки исключались из исследования.

Всем пациенткам проводили молекулярный анализ генетически обусловленных форм тромбофилии (8 генов), определяли генетический полиморфизм фолатного цикла (4 гена) и уровень гомоцистеина в плазме крови.

Исследовали следующие факторы тромбофилии.

Полиморфизмы:

- 1) фактора F V Leiden (G 1691A) G>A,
- 2) протромбина F II (G 20210 A) G>A,
- 3) гена фибриногена (455 G/A),
- 4) гена PAI-1 (675 4G/4G, 675 4G/5G),
- 5) гена GP Ia/IIa:807 C>T,
- 6) гена GP IIb/IIIa:1565 T>C,
- 7) фактора VII свертывания крови F7 10976 G>A,
- 8) фактора XIII свертывания крови F13 A1:9 G>T.

А также полиморфизмы генов фолатного цикла:

- 1) MTHFR (C 677 C>T),
- 2) MTHFR (1298 A>C),
- 3) MTR (2756 A>G),
- 4) MTRR (66 A>G).

В результате обследования 313 пациенток было выявлено 1242 мутации указанных генов, которые встречались в различных комбинациях. У каждой женщины регистрировалось от 2 до 8 мутаций в генах, кодирующих факторы гемостаза, и до 4 мутаций в генах, кодирующих фолатный цикл. Максимальное число комбинаций полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла, зарегистрированных у одной женщины, было 8 из 12 возможных.

Наиболее часто выявляли мутацию гена PAI-1, кодирующего показатели фибринолиза: в 249 случаях из 313 (79,6 %) встречалась упомянутая мутация (в гомозиготе – 117 (46,99 %), в гетерозиготе – 132 (53,01 %)) (Рисунок 4.1).

Следует отметить, что мутации в гене фибриногена (FGB – фактор I свертывания крови) имели место у 155 (49,52 %) женщин (в гомозиготном состоянии – 27 (17,42 %), в гетерозиготном – 128 (82,58 %)).

Также у обследованных пациенток выявляли мутации в генах тромбоцитарных рецепторов: GP Ia/IIa:807 C>T – у 215 (68,69 %) пациенток (в гомозиготе – 55 (25,58 %), в гетерозиготе – 160 (74,42 %));

GP IIb/IIIa: 1565 T>C – у 81 (25,88 %) (в гомозиготе – 7 (8,64 %), в гетерозиготе – 74 (91,36 %)).

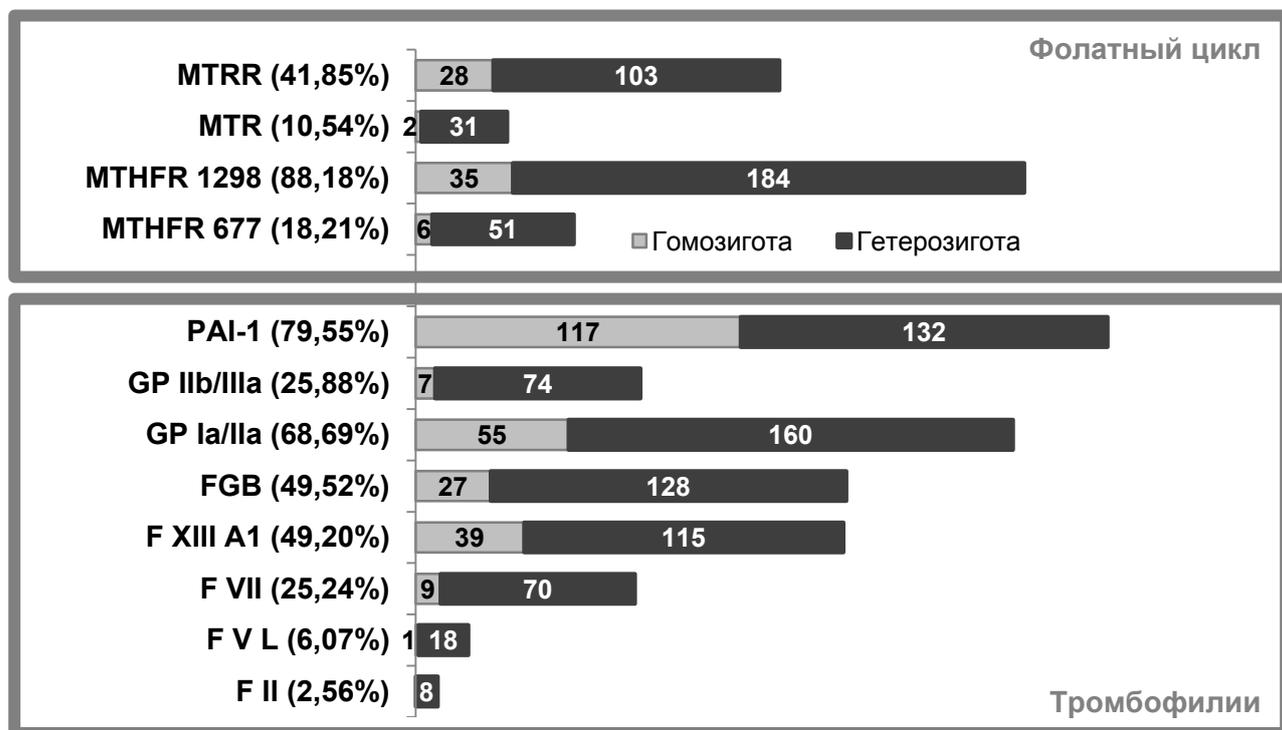


Рисунок 4.1 – Результаты исследования полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла у 313 пациенток (абс. ч.)

Реже всего выявляли представляющие наибольший риск для беременности мутацию фактора F V Leiden (G 1691 A) G>A и мутацию в гене протромбина F II (G 20210 A) G>A. Так, мутации гена F V L имели место в 19 (6,07 %) случаях (преимущественно в гетерозиготе – 18 (94,74 %), в гомозиготе – 1 (5,26 %)).

В европейской популяции мутация F V L выявляется у 2–7 % в общей популяции и у 50 % пациенток с тромбозами. У гетерозиготных носителей риск тромбоза возрастает в 3–8 раз, а у гомозиготных в 50–80 раз [2–4].

В нашем исследовании зарегистрировано 8 (2,56 %) случаев мутации гена протромбина F II (все в гетерозиготе, монозиготных вариантов не было). Сочетание мутации гена F V L и мутации гена F II было выявлено у 4 (1,28 %) беременных (все в гетерозиготном состоянии).

В подавляющем большинстве случаев – у 276 (88,18 %) пациенток – выявляли мутации в генах MTHFR 677 и MTHFR 1298 (преимущественно в гетерозиготном состоянии – суммарно 235 (75,08 %), а в гомозиготном – суммарно 41 (13,10 %)). Несмотря на высокую частоту встречаемости данных мутаций, анализ показал сравнительно меньшее их значение в отношении неблагоприятного влияния на состояние гемостаза. Вероятно, это связано с тем, что отсутствует прямое влияние MTHFR 1298 на систему гемостаза, а опосредованный эффект в основном идет через повышение уровня гомоцистеина, что снижает опасность эффекта.

У обследованных женщин гипергомоцистеинемия выявлена в 65 (20,77 %) случаях. Как одну из причин повышенного уровня гомоцистеина можно рассматривать мутацию MTHFR 677, частота которой среди пациенток с гипергомоцистеинемией составила 87,69 % (57 случаев). По степени тяжести гипергомоцистеинемия распределилась следующим образом: I легкая степень – 53 женщины (16,93 %), II средняя степень – 12 (3,83 %), гипергомоцистеинемия тяжелой степени не была зарегистрирована. Несмотря на довольно значительное влияние гомоцистеина на сердечно-сосудистую систему, повреждение эндотелия сосудистой стенки, влияние на гемостаз и его сдвиг в сторону гиперкоагуляции, возможное эмбриотоксическое действие с повреждением головного и спинного мозга плода, его концентрация довольно быстро поддается коррекции препаратами фолиевой кислоты, которая назначается в прегравидарном периоде и во время всего срока гестации.

Таким образом, состояние тромбофилии представляет серьезный риск для исхода беременности, является угрозой жизни и здоровью женщины и ее плода. Новые данные о причинах тромбофилии, сочетании различных полиморфизмов генов, кодирующих показатели гемостаза и фолатного цикла, открывают возможности профилактики многих осложнений беременности, включая маточно-плацентарную недостаточность, антенатальную гибель плода, невынашивание беременности, тромбозы и тромбоземболии, тяжелую преэклампсию.

4.2. Оценка различных вариантов сочетания генетических мутаций и полиморфизмов генов, контролирующих гемостаз и фолатный цикл, при различной акушерской патологии у беременных (проспективное исследование)

Проведен анализ структуры мультигенных форм генетической тромбофилии при различных акушерских осложнениях и установлены наиболее неблагоприятные их сочетания в развитии этих осложнений.

Обследовано 277 беременных с осложненным акушерским анамнезом (синдром потери плода, преэклампсия средней и тяжелой степени, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода), которые находились на лечении и были родоразрешены в ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки».

Проведен анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья беременных с генетической тромбофилией. Все пациентки были повторнобеременными с неблагоприятным исходом предыдущих беременностей и гестационными осложнениями.

Акушерские осложнения в анамнезе у беременных с генетически подтвержденной тромбофилией были представлены синдромом потери плода, преэклампсией средней и тяжелой степени, ЗРП, отслойкой нормально расположенной плаценты, плацентарной недостаточностью и сочетанными осложнениями (Таблица 4.1).

Так, у пациенток с выявленной тромбофилией регистрировалась высокая частота осложнений беременности в анамнезе: угроза прерывания беременности и синдром потери плода – более половины случаев (соответственно 57,8 % и 55,2 %), ЗРП и ПЭ средней и тяжелой степени – в каждом третьем-четвертом случае (соответственно 39,4 % и 25,6 %), структурные нарушения в плаценте – в каждом пятом случае (20,2 %), анемия – 17,0 %, отслойка нормально расположенной плаценты – 16,6 %, острые сосудистые нарушения – в каждом десятом случае (9,0 %). При этом

в подавляющем большинстве случаев – у 203 (73,3 %) пациенток регистрировались сочетанные осложнения (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Частота осложнений беременности в анамнезе у пациенток с генетически подтвержденной тромбофилией

Осложнения беременности в анамнезе	n = 277	
	абс.	%
Угроза прерывания беременности различного срока	160	57,76
Преэклампсия средней и тяжелой степени	71	25,63
Задержка роста плода	109	39,35
Отслойка нормально расположенной плаценты	46	16,61
Синдром потери плода	153	55,24
Острые сосудистые нарушения	25	9,03
Структурные нарушения в плаценте	56	20,22
Анемия	47	16,97
Сочетанные осложнения	203	73,29

Из экстрагенитальной патологии заболевания щитовидной железы регистрировались у каждой второй пациентки (52,7 %), немного реже – хронические заболевания ЛОР-органов (46,9 %), в каждом пятом случае – заболевания почек и мочевыводящих путей (22,0 %) (Таблица 4.2). Что касается заболеваний сердечно-сосудистой системы, то почти каждая вторая пациентка предъявляла жалобы на нейро-циркуляторную дистонию (43,0 %), у каждой пятой была варикозная болезнь 20,1 %, в каждом седьмом случае у пациенток были тромботические эпизоды (13,7 %) (Рисунок 4.2).

В структуре гинекологических заболеваний в каждом пятом случае имела место патология шейки матки или нарушения менструальной функции (соответственно, 20,2 % и 18,8 %), в каждом шестом случае – острые и хронические заболевания органов малого таза (16,3 %), в единичных случаях – миома матки с клинически незначимыми узлами и эндометриоз (соответственно 3,3 % и 1,8 %) (Рисунок 4.2).

Таблица 4.2 – Частота экстрагенитальной и гинекологической патологии в анамнезе у женщин с генетически подтвержденной тромбофилией

Показатель		n = 277	
		абс.	%
<i>Экстрагенитальная патология</i>			
Заболевания щитовидной железы, в т. ч.:		146	52,71
– Диффузный зоб		128	46,21
– Гипотиреоз		130	46,94
– Аутоиммунный тиреоидит		105	37,91
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов		130	46,93
Сердечно-сосудистые заболевания	– Варикозная болезнь	57	20,58
	– Гипертоническая болезнь	43	15,52
	– Нейро-циркуляторная дистония	119	42,96
	– Тромботические эпизоды	38	13,72
Заболевания почек и мочевыводящих путей		61	22,03
Заболевания гепатобилиарной системы		35	12,64
Сахарный диабет		11	3,98
<i>Гинекологическая патология</i>			
Патология шейки матки		56	20,22
Нарушение менструальной функции		52	18,78
Острые и хронические воспалительные заболевания		45	16,25
Бесплодие		39	14,08
Миома матки		9	3,25
Эндометриоз		5	1,81

Большое внимание уделяли тщательному анализу личного и семейного акушерского и тромботического анамнеза, который был отягощен в подавляющем большинстве случаев у пациенток с генетически подтвержденной тромбофилией. Так, установлено, что у 113 (40,8 %) пациенток был отягощен семейный акушерский анамнез, у 95 (34,3 %) – семейный сосудисто-тромботический анамнез (Рисунок 4.2).

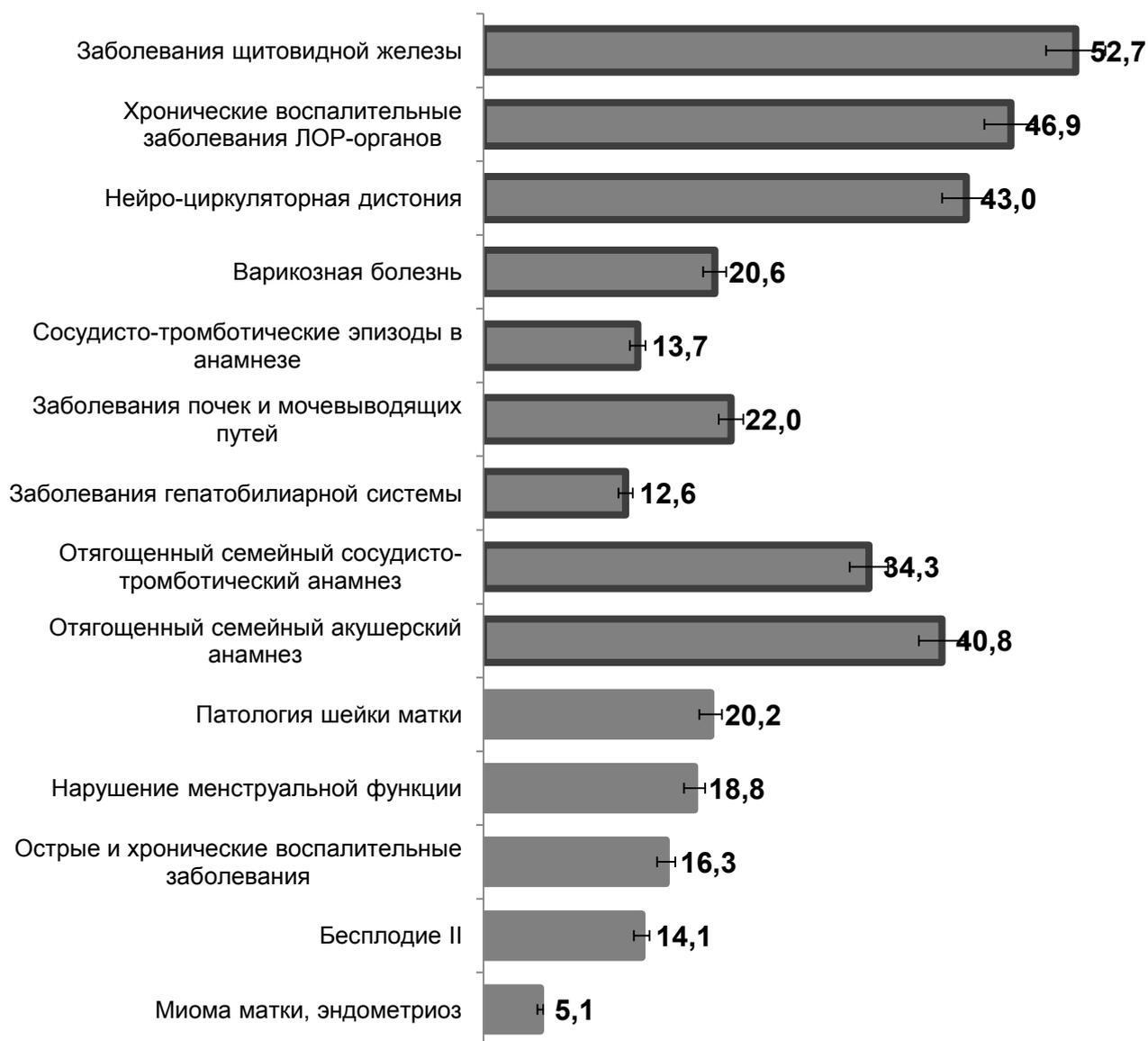


Рисунок 4.2 – Частота соматической и гинекологической патологии у 277 пациенток с генетической тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе (%)

В результате обследования 277 женщин было выявлено 1655 мутаций генов генетической тромбофилии и фолатного обмена (Таблица 4.3, Рисунок 4.3). При этом у каждой женщины регистрировалось от 2 до 8 мутаций в генах, кодирующих показатели гемостаза, и до 4 мутаций – в генах фолатного обмена. Максимальное количество комбинаций изменённых генов гемостаза и фолатного обмена – 8 из 12 исследуемых – зарегистрировано у 2 женщин.

Таблица 4.3 – Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии и фолатного цикла у женщин с осложненным акушерским анамнезом (n = 277)

Полиморфизмы		гомозигота		гетерозигота	
		абс.	%	абс.	%
Гены свертывания крови	F II	8	2,89	36	13,00
	F V L	16	5,78	55	19,86
	F VII	55	19,86	85	30,69
	F XIII A1	62	22,39	112	40,44
	FGB	42	15,17	83	29,97
Гены тромбоцитарных рецепторов и фибринолиза	GP Ia/IIa	65	23,47	77	27,80
	GP IIb/IIIa	73	26,36	68	24,55
	PAI-1	64	23,11	83	29,97
Гены фолатного цикла	MTHFR 677	61	22,03	138	49,82
	MTHFR 1298	76	27,44	67	24,19
	MTR	82	29,61	101	36,47
	MTRR	72	26,00	74	26,72

В результате обследования выявлено 984 мутации генов, контролирующих плазменные факторы системы гемостаза. Выявлены преимущественно двойные, тройные и более комбинации генов, кодирующих факторы системы гемостаза, причем учитывалась и степень полиморфизма (мутации) – гетеро- и гомозиготная форма. Наиболее часто встречались мутации: F XIII A1 (62,8 %), F VII (50,5 %), FGB (45,1 %), как в гомо- так и в гетерозиготе. Также зарегистрированы значительные показатели частоты встречаемости мутации в гене ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 – 53,1 %, а также полиморфизм GP Ia/IIa (50,9 %) и GP IIb/IIIa (51,3 %). Реже регистрировались мутации генов F V L (25,6 %) и протромбина F II (15,9 %), которые представляют наибольшую опасность для развития беременности.

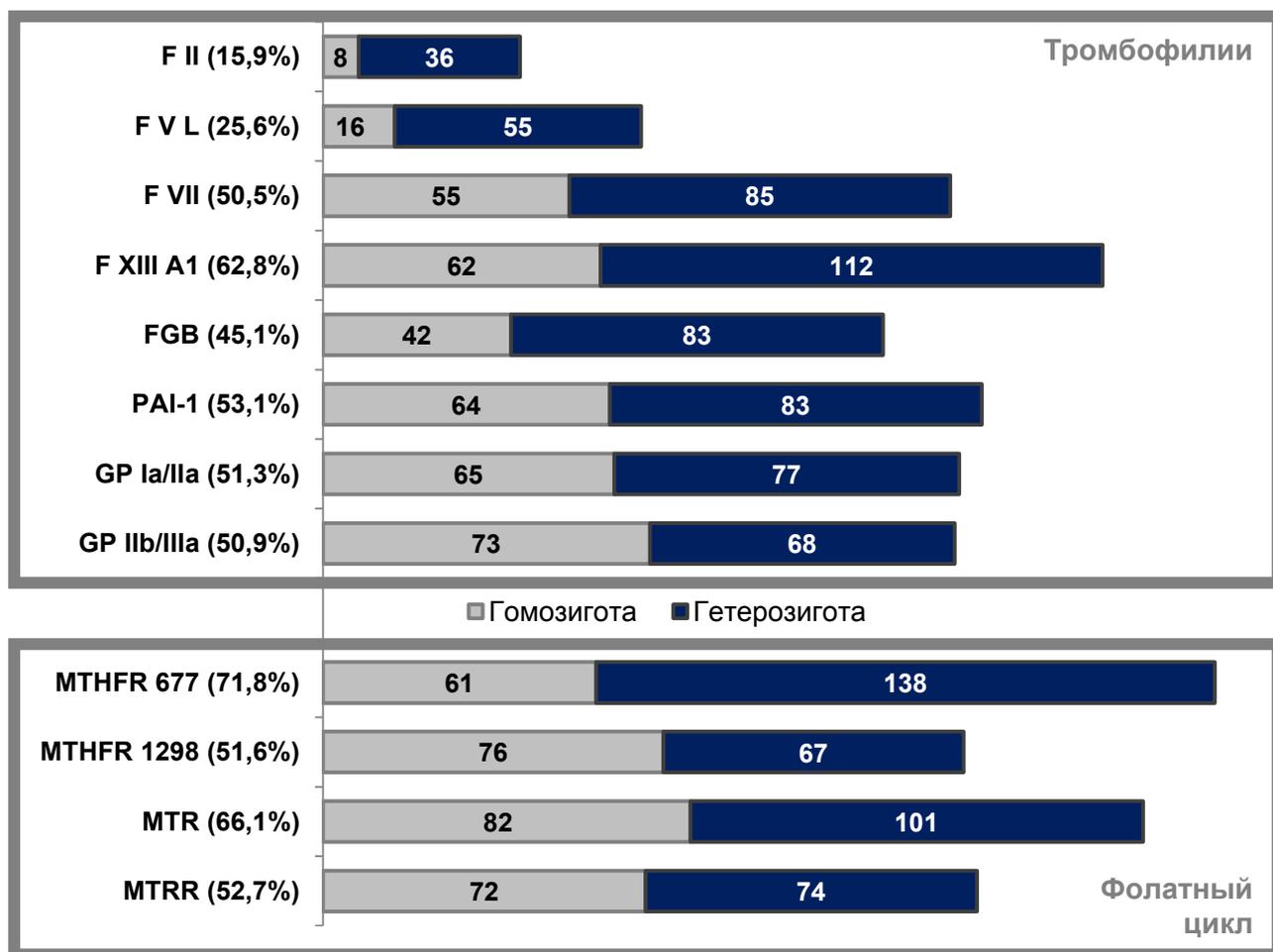


Рисунок 4.3 – Результаты исследования полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла у 277 пациенток (абс.)

Кроме того, выявлено более 670 различных мутаций генов фолатного цикла, причем у большинства пациенток – лидирующие места занимали мутации гена MTHFR 677 (71,9 %) и MTR (66,1 %), тогда как мутации MTRR и MTHFR 1298 выявлены в каждом втором случае (соответственно 52,7 % и 51,6 %).

У женщин с осложненным акушерским анамнезом частота критерияльно значимых факторов, которые представляют собой наибольший риск для беременности – F V L и F II, была немногим выше 25 % в первом случае и едва превышала 15 % во втором. Так, мутация гена F V L выявлена у 71 (25,6 %) пациентки (в гетерозиготе – 55 (19,9 %), в гомозиготе – 16 (5,8 %)), мутация F II – у 44 (15,9 %) пациенток (в гетерозиготе – 36 (13,0 %), в гомозиготе – 8 (2,9 %)) (Таблица 4.3).

В целом по изучаемой группе ($n = 277$) у пациенток в составе мультигенных форм тромбофилии критериально значимые мутации (F II, F V L, гетерозиготная комбинация F II + F V L) были выявлены в 43,0 % случаев, и в 57,0 % случаев – критериально незначимые мутации (FGB, F VII, F XIII A1, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa и PAI-1 + гены фолатного обмена).

Целесообразность проведения предложенных нами тестов на тромбофилию и их информационный вклад в ожидание неблагоприятного исхода беременности все еще остается спорным вопросом.

В подавляющем большинстве случаев выявленные изменения в генах фолатного обмена в гетерозиготном и в гомозиготном состоянии не имели достоверно значимых различий у пациенток, за исключением гена MTHFR 677, мутация которого в гетерозиготном варианте встречалась вдвое чаще, нежели в гомозиготном (соответственно 138 (49,8 %) случаев против 61 (22,0 %), $p < 0,05$).

Молекулярные механизмы влияния гипергомоцистеинемии на здоровье женщин изучены довольно хорошо. Установлена роль гомоцистеина в артериальных и венозных тромбозах, развитии осложнений беременности, в частности, врожденных пороков развития плода, а также в повышении удельного веса гипертензивных расстройств. У 116 (41,9 %) из 277 обследованных женщин выявлена гипергомоцистеинемия: легкая степень – 95 (34,3 %) случаев, средняя степень – 21 (7,6 %), тяжелая степень не была зарегистрирована.

В подавляющем большинстве случаев – у 238 (85,9 %) пациенток с осложненным акушерским анамнезом – мультигенные формы генетической тромбофилии сопровождались сочетанными осложнениями настоящей беременности. Детальный анализ различных вариантов генетической тромбофилии и осложнений настоящей беременности представлен в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Частота осложнений настоящей беременности при отдельных формах тромбофилии в составе мультигенных форм у обследованных пациенток (n = 277)

Генотип тромбофилии	Осложнения беременности									
	СПП, n = 204 (73,65 %)		ПЭ, n = 102 (36,83 %)		ЗРП, n = 31 (11,20 %)		Структурные изменения в плаценте, n = 43 (15,53 %)		Сосудистые нарушения, n = 90 (32,50 %)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F II (n = 44)	11	5,39	9	8,82	3	9,68	5	11,63	23	25,56
F V L (n = 71)	10	4,90	10	9,80	8	25,81	9	20,93	27	30,00
F VII (n = 140)	45	22,06	30	29,41	19	61,29	21	48,84	25	27,78
F XIII A1 (n = 174)	59	28,92	40	39,22	12	38,71	22	51,16	41	45,56
FGB (n = 125)	47	23,04	31	30,39	5	16,13	11	25,58	31	34,44
GP Ia/IIa (n = 142)	62	30,39	29	28,43	7	22,58	13	30,23	31	34,44
GP IIb/IIIa (n = 141)	50	24,51	37	36,27	6	19,35	12	27,91	36	40,00
PAI-1 (n = 147)	110	53,92	64	62,75	6	19,35	11	25,58	25	27,78
MTHFR 677 (n = 199)	75	36,74	44	43,14	12	38,71	22	51,16	46	51,11
MTHFR 1298 (n = 143)	45	22,06	34	33,33	17	54,84	20	46,51	27	30,00
MTR (n = 183)	67	32,84	39	38,24	18	58,06	29	67,44	30	33,33
MTRR (n = 146)	60	29,41	28	27,45	8	25,81	19	44,19	31	34,44

Так, при различных формах тромбофилии лидирующим осложнением текущей беременности у пациенток явился синдром потери плода (73,7 %), у каждой третьей пациентки регистрировалась преэклампсия различной степени тяжести (36,8 %), а также сосудистые нарушения (32,5 %) (Рисунок 4.4, 4.5).

У каждой шестой беременной (15,5 %) диагностировались структурные изменения в плаценте, в каждом десятом случае (11,2 %) беременность

осложнилась задержкой роста плода, что выявлялось во время второго ультразвукового скрининга в сроке 18–20 недель гестации.

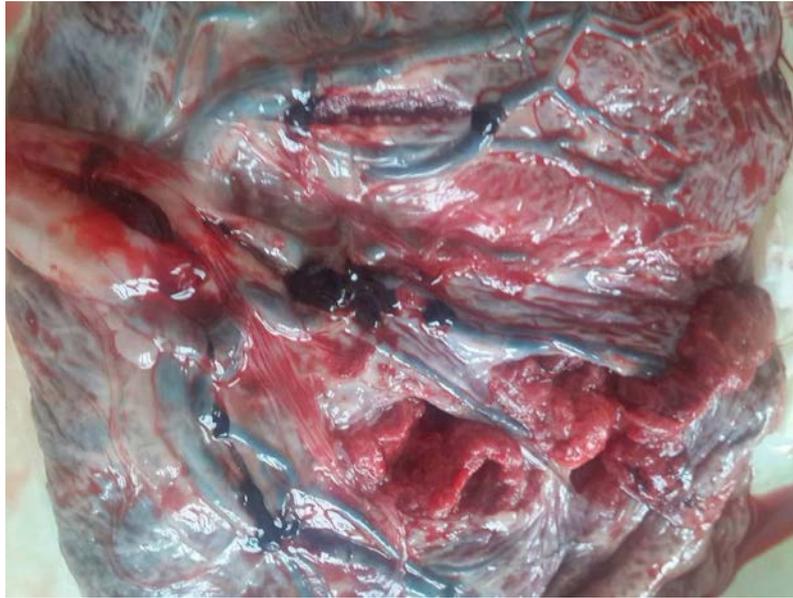


Рисунок 4.4 – Родильница В., 39 лет. Генетическая тромбофилия (F II). Роды II, патологические, кесарево сечение. Дистресс плода. Тромбоз сосудов плаценты

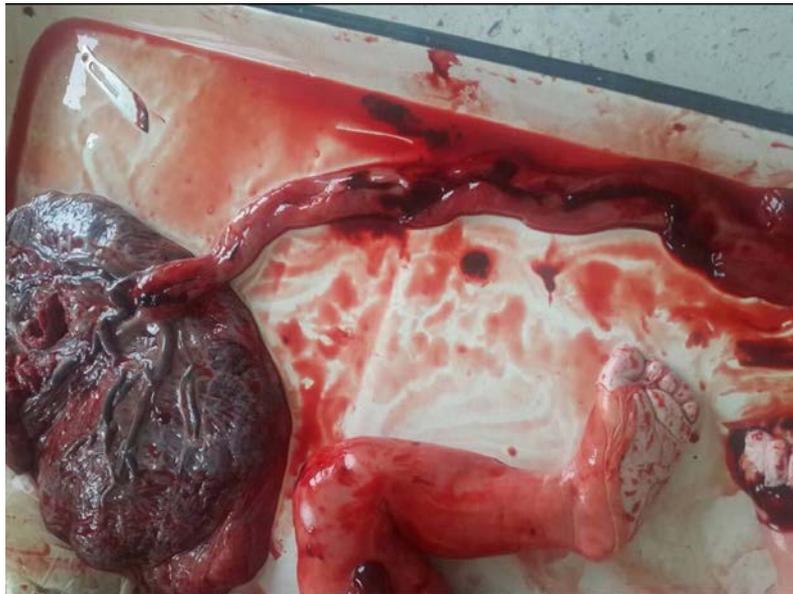


Рисунок 4.5 – Родильница Л., 34 года. Генетическая тромбофилия (F V L). Роды II, патологические. Антенатальная гибель плода. Тромбоз сосудов пуповины

Детализация сочетания критериальных и некритериальных вариантов мутаций генов тромбофилии и фолатного обмена с выявленными осложнениями беременности показала, что при СПП при наличии F V L (4,9 %) и F II (5,4 %) лидировали мутации PAI-1 (53,9 %), MTHFR 677 (36,7 %)

и MTR (32,8 %). При преэклампсии несколько чаще регистрировались F V L (9,8 %) и F II (8,8 %), но преобладали PAI-1 (62,8 %), MTHFR 677 (43,1 %) и MTR (38,2 %), и добавился F XIII A1 (39,2 %). Важно подчеркнуть, что F XIII A1 оказывает серьезное влияние на формирование плаценты, участвуя в «сшивании» фибрина и снижая восприимчивость к фибринолизу, тем самым повышается риск нарушения плацентарной микроциркуляции и развития осложнений гестации, ассоциированных с плацентой [24; 35; 121].

У пациенток с ЗРП частота F V L (25,8 %) и F II (9,7 %) была еще выше, чем при вышеописанных осложнениях, однако мутации F VII (61,3 %), MTR (58,1 %) и MTHFR 1298 (54,8 %) выявляли в большинстве случаев. При структурных изменениях в плаценте наиболее часто встречались мутации MTR (67,4 %), F XIII A1 (51,2 %) и MTHFR 677 (51,2 %) при F V L (20,9 %) и F II (11,6 %). Несмотря на то, что задержка развития плода и структурные изменения в плаценте встречались значительно реже, чем синдром потери плода и преэклампсия, критериальные факторы (F V L и F II) в этих случаях регистрировались вдвое чаще. Но самая высокая их частота ассоциирована с сосудистыми нарушениями (F V L (30,0 %) и F II (25,6 %)), которые сопровождалась выявленными мутациями MTHFR 677 (51,1 %), F XIII A1 (45,6 %) и GP IIb/IIIa (40,0 %).

Нередко описываемые мутации встречались в комбинации с другими мутациями в генах системы гемостаза. Так, на каждую из 204 пациенток с СПП приходилось в среднем 1,9 мутации генов плазменно-тромбоцитарного звена и 1,2 – фолатного цикла; на каждую из 102 беременных с преэклампсией приходилось 2,1 мутации генов плазменно-тромбоцитарного звена и 1,4 – фолатного цикла; на 31 пациентку с ЗРП приходилось в среднем 2,1 и 1,8 мутаций плазменно-тромбоцитарного и фолатного обмена (соответственно); на каждую из 43 пациенток с выявленными структурными изменениями в плаценте приходилось по 2,4 и 2,1 мутации генов плазменно-тромбоцитарного и фолатного обмена (соответственно); на 90 пациенток с сосудистыми нарушениями приходилось 2,4 мутации генов плазменно-тромбоцитарно звена

и 1,5 – фолатного цикла. Эти усредненные показатели свидетельствуют о преимущественном сочетании мутаций (полиморфизмов) генов плазменных и тромбоцитарных факторов, которое (сочетание) приводит к гиперкоагуляционному эффекту.

При этом стоит отметить, что мутация гена PAI-1, контролирующего фибринолиз, в гетеро- и гомозиготных вариантах встречалась более чем в половине случаев (53,1 %). Усиление гиперкоагуляции за счет снижения активности фибринолиза способствовало более выраженным нарушениям кровотока и микроциркуляции, и приводило к увеличению частоты перинатальных и гестационных осложнений.

Выявленные при преэклампсии комбинации изучаемых мутаций генов, контролирующих различные звенья гемостаза, способствовали нарушению маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции. Высокая частота встречаемости мутаций при сосудистых нарушениях определила возникновение и развитие сосудистых осложнений различной локализации, поскольку во время гестации физиологическая гиперкоагуляция накладывается на вызванные тромбофилией патологические изменения. Так, в условиях связанной с беременностью физиологической гиперкоагуляции при наличии мутации F V L риск венозных тромбоэмболических осложнений возрастает в 5–6 раз, в 50–80 раз – при сочетании мутаций F II и F V L. При наличии критерияльно значимых факторов (F II и F V L) создаются предпосылки для развития системной эндотелиопатии, микротромбоза, инфарктов плаценты, регистрируются нарушения маточно-плацентарного кровотока [6; 23; 123]. У 277 беременных с осложненным акушерским анамнезом и выявленной генетической тромбофилией чаще наблюдались такие осложнения тромботического характера, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (9 (3,3 %)), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу (15 (5,4 %)), тромбоз глубоких вен (ТГВ) (26 (9,4 %)). К сосудистым нарушениям следует также отнести структурные изменения в плаценте, которые регистрировались при УЗИ, в динамике беременности,

проявлялись гиперплазией плаценты при нормальном количестве околоплодных вод, наличием петрификатов и кальцификатов, увеличением до 10 % такого показателя, как расширение межворсинчатых пространств, отслойкой хориона или плаценты, тромбозом сосудов пуповины. В нашем исследовании структурные нарушения встречались в 43 (15,5 %) случаях, что составило почти половину (47,8 %) из 90 выявленных случаев сосудистых нарушений.

Тромбозы чаще регистрировались при наличии комбинированных вариантов мутаций в генах плазменных звеньев гемостаза и дефектов генов, отвечающих за фибринолиз. Степень активации прокоагулянтной системы также определялась наличием коморбидных заболеваний, таких как сахарный диабет (4,0 %), сердечно-сосудистые (58,5 %) и аутоиммунные заболевания (52,7 %), а также вирусно-бактериальные инфекции (46,9 %). Немаловажное значение имело наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза родственников 1-й линии родства (34,3 %). Значимым фактором риска тромбозов и ТЭЛА является мутация гена протромбина, которая при ТГВ отмечалась до 30 %. Мутация F V L была зарегистрирована у каждой третьей пациентки с тромбозами. Но наиболее высокий риск тромбозов, острого нарушения мозгового кровообращения у беременных и родильниц регистрировался при ассоциации критериальных факторов F V L и F II с генами PAI-1, и GP IIb/IIIa и FGB. Наряду с F V L белок тромбоцитарной мембраны гликопротеина III является связующим звеном, который способен связываться с фактором Виллебранда, фибриногеном и другими адгезивными факторами системы гемостаза и тем самым способствует внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов [46; 137].

Параллельное снижение фибринолитического потенциала за счет наличия полиморфизма в гене PAI-1 может еще больше усиливать нарушения микроциркуляции, а также провоцировать развитие острых сосудистых нарушений [79; 97]. Этот факт подтверждается тем, что у пациенток с вышеуказанной патологией, полиморфизм гена PAI-1 зарегистрирован в 28,8 % случаев, а полиморфизм в гене тромбоцитарных рецепторов, наряду

с полиморфизмом в генах гликопротеина соответственно в 25,6 %, 34,4 % и 40,0 % случаев.

Таким образом, при генетическом обследовании в изучаемой группе наиболее часто встречались изменения генов, контролирующих свертывающую систему (F V L (25,6 %) и F II (15,9 %), F XIII A1 (62,8 %), F VII (50,6 %), FGB (45,1 %)), фибринолиз (PAI-1 (53,1 %)), тромбоцитарное звено (GP Ia/IIa (51,3 %) и GP IIb/IIIa (50,9 %)), а также факторы фолатного обмена, причем, как в гомо- так и в гетерозиготе.

При различных акушерских осложнениях выявлены наиболее часто встречаемые комбинации полиморфизмов генов:

- при СПП преобладали мутации F V L и / или F II в сочетании с мутациями FGB, MTHFR 677, GP Ia/IIa и GP IIb/IIIa при одновременном изменении гена PAI-1, контролирующего фибринолиз, более чем в половине случаев (53,9 %);

- при преэклампсии встречалась аналогичная комбинация изучаемых полиморфизмов генов, при этом частота встречаемости мутации PAI-1 была еще выше, чем при СПП (62,8 %);

- сосудистые нарушения характеризовались более высокой частотой мутации (полиморфизма) F V L, F II, генов тромбоцитарных рецепторов (GP Ia/IIa, IGP IIb/IIIa), MTHFR 677 и PAI-1.

Следует отметить, что частота указанных осложнений была выше у беременных с наличием коморбидных заболеваний и отягощенным семейно-тромботическим анамнезом.

4.3. Показатели системы гемостаза, клинико-лабораторные показатели у пациенток с различными типами генетической тромбофилии (критериальной и некритериальной)

Целью данного раздела работы было изучить влияние вариантов двух типов генетической тромбофилии (критериальной и некритериальной) на исход

настоящей беременности и оценить эффективность включения низкомолекулярного гепарина в программу лечения.

Наиболее распространенными и хорошо изученными являются тромбофилии, обусловленные тромбогенными мутациями (F V L и F II), а также первичным дефицитом антикоагулянтов (протеина C (PC), протеина S (PS), антитромбина (AT)). Такие тромбофилии считаются традиционными (т. н. критериальные), могут выявляться более чем у половины пациенток с венозной тромбоэмболией, отягощенным акушерским анамнезом, и включены в рутинный скрининг на тромбофилию. Критерии были предложены американским обществом репродуктивной медицины (American Society for reproductive Medicine) в 2012 г. и приняты в существующей практике.

Обследованные 277 беременных с осложненным течением предыдущих беременностей (синдром потери плода, преэклампсия средней и тяжелой степени, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода), которые находились на лечении и были родоразрешены в Донецком республиканском перинатальном центре им. проф. В.К. Чайки, после проведенного скрининга на генетическую тромбофилию (см. Параграф 4.2) были распределены в 2 группы по признаку «критериальности» выявленных форм тромбофилии. Так, в группу I КТ были включены 120 беременных, у которых были выявлены мутации критериальных генов высокого риска (F V L – монозигота, F II – монозигота, F V L + F II – комплексная гетерозигота) и низкого риска (F V L – гетерозигота, F II – гетерозигота). Группа II НКТ была сформирована из 157 беременных женщин, у которых были выявлены гены, влияющие на различные звенья каскада свертывания крови: FGB, F VII, F XIII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, PAI-1.

Выбор этих некритериальных генов обоснован их влиянием на прокоагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое звенья гемостаза, функцию которых можно контролировать по результатам гемостазиограммы. Лечение включало назначение фолиевой кислоты, витаминов группы В, Д за 2 месяца до и с наступлением беременности.

В качестве тромбопрофилактики назначали НМГ в профилактической дозе 0,3 мл (профилактическая доза 2850 МЕ анти-Ха) 1 раз в сутки после 6–8-й недели беременности при подтверждении жизнеспособности плода и наличия сердцебиения по данным УЗИ. Проводили контроль анализа крови для выявления тромбоцитопении, анализ крови на коагулограмму, включая показатели Д-димера, активность анти-Ха, УЗИ состояния плода и структуру плаценты, КТГ плода. С учетом полученного результата после 20–22-й недели беременности доза НМГ по показаниям была увеличена до 0,4–0,6 мл, за сутки до родоразрешения препарат НМГ отменяли. Наличие критериальных полиморфизмов (F V L, F II) требовало введения НМГ в течение 6 недель после родоразрешения.

Пациентки обеих групп были повторно беременными с неблагоприятным исходом предыдущих беременностей и гестационными осложнениями. По возрасту, паритету различий не было. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Проспективный анализ показал наличие в анамнезе у пациенток в изучаемых группах разнообразных осложнений гестационного периода (Таблица 4.5). Наиболее значимыми из них были угроза прерывания беременности в I и II триместрах, самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель, внутриутробная гибель плода.

У 120 (43,32 %) из 277 женщин выявлены критериальные гены (группа I КТ): мутация гена F II в гомозиготе – у 8 (2,89 %), в гетерозиготе – у 36 (13,00 %) беременных; мутация F V L – у 16 (5,78 %) в гомозиготе, у 55 (19,86 %) в гетерозиготе; комбинированная гетерозиготная группа выявлена в 5 (1,81 %) случаях (Таблица 4.6, Рисунок 4.6).

Некритериальные гены, исследованием которых было дополнено обследование женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности, были выявлены у 157 (56,68 %) беременных (группа II НКТ). Эти гены дополнительно контролировали прокоагулянтное звено гемостаза и были представлены как в гомо- так и в гетерозиготе: F VII определялся в гомозиготе

у 55 (19,86 %) беременных, в гетерозиготе – у 85 (30,69 %); F XIII в гомозиготе – у 62 (22,38 %), в гетерозиготе – у 112 (40,43 %); FGB в гомозиготе – у 42 (15,16 %), в гетерозиготе – у 83 (29,96 %) пациенток. Вышеперечисленные гены встречались довольно часто, суммарно – у большинства обследованных пациенток.

Таблица 4.5 – Частота осложнений при предыдущих беременностях в анамнезе у женщин в зависимости от выявленного типа тромбофилии

Осложнения		Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157	
		абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности:	– I триместр	42	35,00	33	21,02
	– II триместр	39	32,50	46	29,30
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель		24	20,00	28	17,83
Преждевременные роды		37	30,83	39	24,84
Преждевременная отслойка плаценты		24	20,00	22	14,01
Задержка роста плода:	– II степени	26	21,67	27	17,20
	– III степени	14	11,67	8	5,10*
Структурные нарушения в плаценте		34	28,33	22	14,01
Преэклампсия:		41	34,17	30	19,11*
– средней степени		27	22,50	21	13,38*
– тяжелой степени		14	11,67	9	5,73
Внутриутробная гибель плода		19	15,83	15	9,55
Тромботические и тромбоэмболические осложнения		8	6,67	1	0,64*
Примечание – * – достоверно значимое различие между сравниваемыми группами при $p < 0,05$.					

Полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов и фибринолиза представлен мутациями генов: GP Ia/IIa в гомозиготе у 65 (23,47 %), в гетерозиготе – у 77 (27,80 %) пациенток; GP IIb/IIIa в гомозиготе – у 73 (26,35 %), в гетерозиготе – у 68 (24,55 %) беременных. Ген PAI-1 (Serpine),

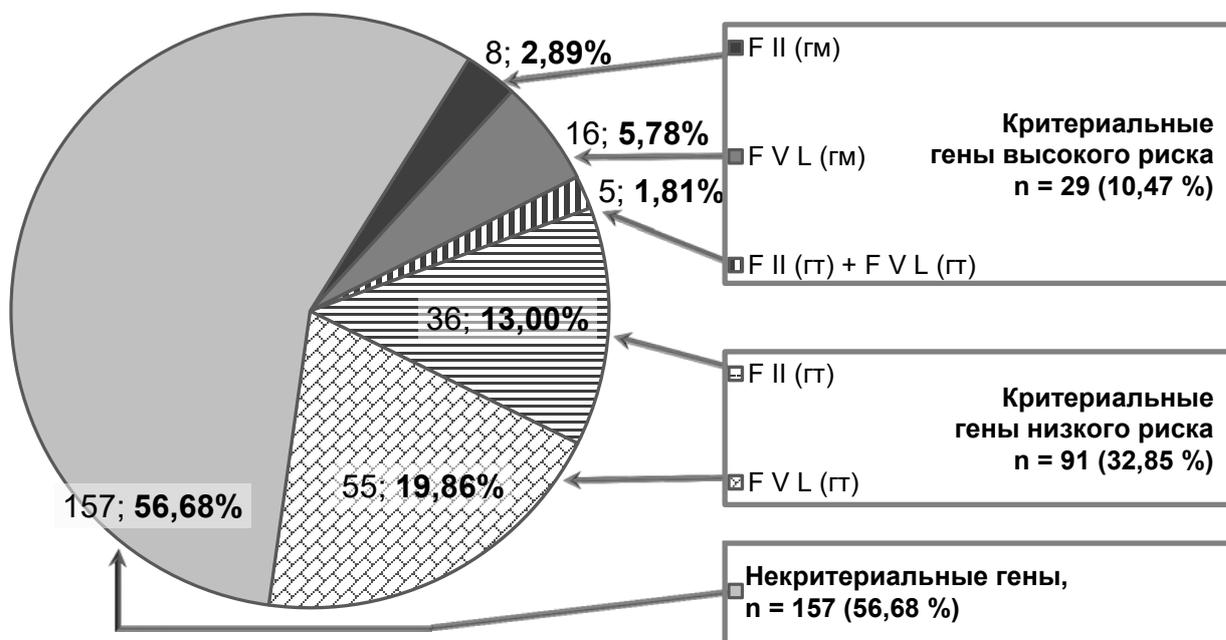
контролирующий фибринолиз, был выявлен у 83 (29,96 %) пациенток в гетерозиготе, в монозиготе – у 64 (23,10 %).

Таблица 4.6 – Мутация (полиморфизм) генов прокоагулянтного звена гемостаза, тромбоцитарных рецепторов и фибринолиза у пациенток с разными типами тромбофилий

Генотип		Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157		n = 277	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
F II	гомозигота	8	6,67			8	2,89
	гетерозигота	36	30,00			36	13,00
F VL	гомозигота	16	13,33			16	5,78
	гетерозигота	55	45,83			55	19,86
F II + F VL	гетерозигота	5	4,17			5	1,81
F VII	гомозигота			55	35,03	55	19,86
	гетерозигота			85	54,14	85	30,69
F XIII	гомозигота			62	39,49	62	22,38
	гетерозигота			112	71,34	112	40,43
FGB	гомозигота			42	26,75	42	15,16
	гетерозигота			83	52,87	83	29,96
GP Ia/IIa	гомозигота			65	41,40	65	23,47
	гетерозигота			77	49,04	77	27,80
GP IIb/IIIa	гомозигота			73	46,50	73	26,35
	гетерозигота			68	43,31	68	24,55
PAI-1	гомозигота			64	40,76	64	23,10
	гетерозигота			83	52,87	83	29,96

Наряду с лабораторными исследованиями обязательным было проведение УЗИ и КТГ. Ультразвуковое исследование проводилось в следующие сроки гестации: в 6–8 нед. – для установления сердцебиения плода, в 12–13 и 18–20 нед. – контрольные обследования в медико-генетическом центре для исключения внутриутробных пороков развития плода. Дополнительно проводились

плановые УЗИ в сроке 24–26 и 30–32 нед., а после этих сроков 1 раз в 2 недели до 35 нед., после 35 нед. – 1 раз в 7–10 дней. КТГ проводили в сроке 30–32, 34–35 и 37–38 нед. Особое внимание уделяли биометрии плаценты: ее локализации, размерам в области прикрепления пуповины, состоянию структуры, наличию петрификатов, кальцификатов и площади их распространения, а также инфарктов и частичной отслойки. По данным некоторых авторов изменения в структуре плаценты и нарушение биометрии плода относятся к так называемым «нетромботическим» эффектам тромбофилии. Иногда они проявляются еще до фиксации изменений гемостазиологических показателей при углубленных исследованиях гемостаза.



Примечания:
 1. гм – гомозигота;
 2. гг – гетерозигота

Рисунок 4.6 – Спектр выявленных критериальных и некритериальных генов тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (n = 277)

Системный гемостаз, т. е. в циркулирующей крови, не всегда соответствует показателям в хориальном и плацентарном кровотоке, что и обуславливает различные гестационные осложнения.

В нашем исследовании мы установили, что и критериальная, и некритериальная тромбофилия оказывают одинаково неблагоприятное действие на течение и исход беременности по данным анализа акушерского анамнеза (см. Таблицу 4.5). Процессы нарушения имплантации, недостаточная инвазия трофобласта в эндометрии связана с нарушением коагуляционного гемостаза (прокоагулянтный эффект) в межворсинчатом пространстве, и развивается независимо от типа тромбофилии. Однако до сих пор остается спорным вопрос о необходимости обследования пациенток с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе на некритериальные тромбофилии.

Была исследована частота встречаемости комбинаций полиморфизмов генов некритериальной тромбофилии. Так, у 7 (4,46 %) беременных группы П НКТ выявлено сочетание 2 генов тромбофилии, сочетание 3 генов – у 27 (17,20 %), 4 генов – у 89 (56,69 %), 5 генов – у 29 (18,47 %), 6 генов – у 5 (3,18 %) (Рисунок 4.7).

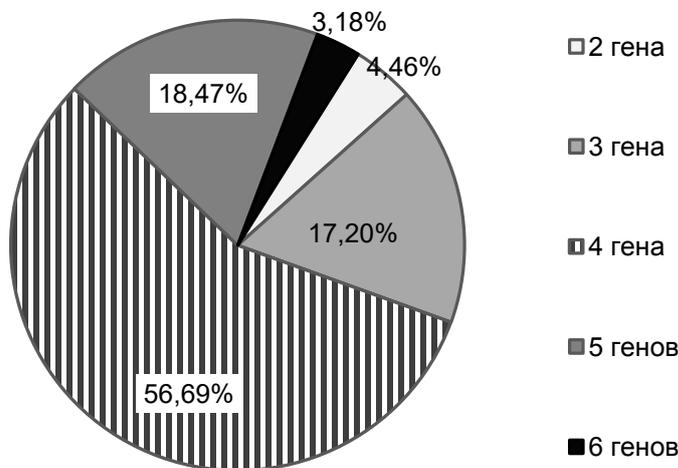


Рисунок 4.7 – Количество генов некритериальной тромбофилии на 1 пациентку группы II НКТ (n = 157)

Закономерным остается факт, что множественные некритериальные тромбофилии дают больший удельный вес осложнений гестационного процесса по сравнению с единичными генетическими тромбофилиями, кроме того, они возникают раньше и протекают более интенсивно. Как видно из приведенных

данных, множественные некритериальные тромбофилии были выявлены в группе II НКТ в подавляющем большинстве случаев.

Необходимо подчеркнуть, что не только количество генов некритериальной тромбофилии имеет значение для течения беременности, но и варианты сочетаний генов, контролирующих различные звенья гемостаза.

Согласно приведенным выше данным о частоте мутаций генов у пациенток с разными типами тромбофилий, у беременных с некритериальной тромбофилией лидировали полиморфизмы таких генов как F XIII (71,34 %), F VII (54,14 %), FGB и PAI-1 (по 52,87 %), а также гены тромбоцитарных рецепторов GP Ia/IIa (49,04 %) и GP IIb/IIIa (43,31 %). При комбинации F XIII, FGB, GP Ia/IIa или GP IIb/IIIa с PAI-1 (особенно в гомозиготе) возникали более ранние нарушения в коагулограмме, регистрировались комбинированные структурные нарушения в плаценте и маточно-плодово-плацентарном кровотоке, что требовало коррекции дозы НМГ под контролем анализа активности анти-Ха-фактора в крови. Динамика показателей гемостаза в зависимости от типа тромбофилии и срока гестации отражена в Таблицах 4.7–4.8.

Данные в Таблице 4.7 и на Рисунке 4.8, соответствующие сроку гестации 6–8 нед., являются исходными показателями, когда беременным с тромбофилией еще не был назначен НМГ. По этическим соображениям не назначать антикоагулянты с увеличением срока гестации у пациенток с неблагоприятным исходом предыдущей беременности и выявленной тромбофилией мы не могли, поэтому приводим данные показателей коагулограммы в процессе лечения.

В связи с ключевой ролью генетической тромбофилии в патогенезе осложнений и исходе беременности, профилактика и лечение этих осложнений подразумевает применение противотромботических препаратов, начиная с момента установления жизнеспособного плода, и продолжается во время беременности и в послеродовом периоде, предупреждая венозные тромбоэмболические осложнения.

В развитии гестационных и перинатальных осложнений большое значение имеет мутационный статус (гомозиготные носители F VL и F II, а также двойная гетерозигота F VL и F II).

Таблица 4.7 – Показатели гемостаза в сроке беременности 6–8 недель у женщин с разными типами тромбофилий до лечения (min–max (Me))

Показатели, ед. изм.	Группа I КТ, n = 120	Группа II НКТ, n = 157	Контроль, n = 52
Фибриноген, г/л	3,20–4,90 (3,96) ^К	3,20–4,40 (3,49)*	2,78–4,56 (3,52)
РФМК, мг/дл	3,70–14,00 (8,60) ^К	3,60–12,00 (8,40)	3,50–12,00 (7,30)
Д-димер, нг/мл	110,00–985,00 (540,00)	85,00–946,00 (396,00)	87,00–846,00 (223,00)
АТ III, %	80,00–102,00 (84,00) ^К	85,00–112,00 (94,00)	89,00–120,00 (109,00)
Плазминоген, %	74,00–104,00 (96,00) ^К	78,00–125,00 (112,00)*	89,00–145,00 (120,00)
Агрегация тромбоцитов	повышение n = 15 (12,50 %) ^К	незначительное повышение n = 8 (5,10 %) ^К	норма n = 50 (96,15 %)

Примечания

- * – различие показателей между группами пациенток с тромбофилией при $p < 0,05$;
- ^К – отличие показателей у пациенток в группах с тромбофилией от группы контроля при $p < 0,05$.

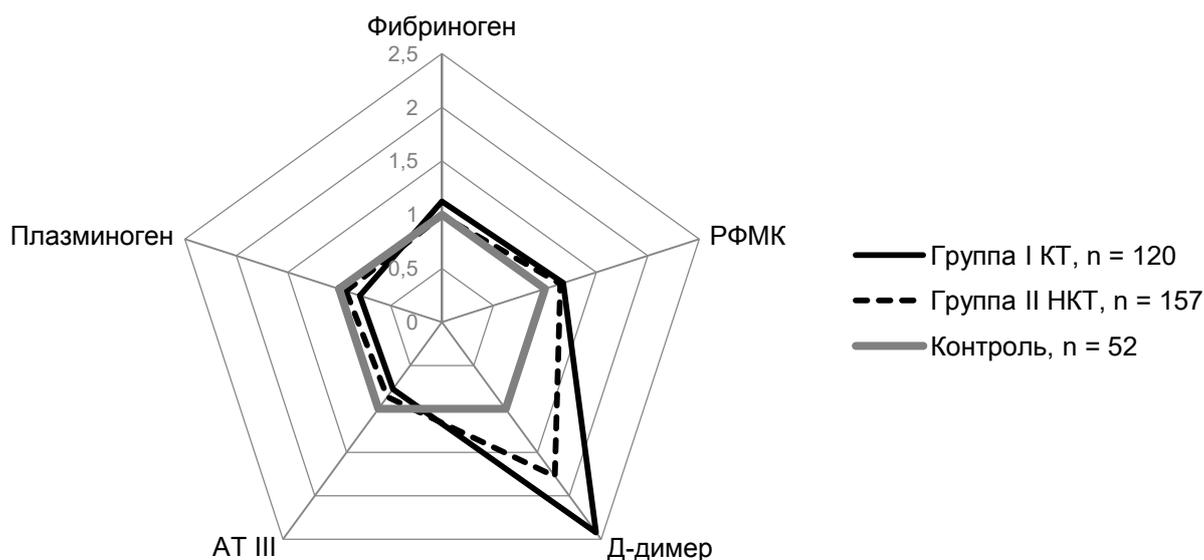


Рисунок 4.8 – Показатели гемостаза у женщин с разными типами тромбофилий до лечения, нормированные по показателям контрольной группы

В связи с этим, а также с учетом данных анамнеза о неблагоприятном исходе предыдущей беременности пациенткам группы I КТ с 6–8-й недели настоящей беременности был назначен НМГ в профилактической дозе. Беременным группы II НКТ с 12–14-й недели гестации назначали НМГ в профилактической дозе под контролем показателей гемостазиограммы.

Многими исследователями выявлено, что со сроком беременности концентрация Д-димера, признанного лабораторного маркера тромбинемии, нарастает [64; 120]. В нашем исследовании медианный показатель Д-димера у беременных групп I КТ и II НКТ уже в сроке 6–8 нед. отличается от показателя в контрольной группе (Рисунок 4.8). Однако начиная со срока 12–14 нед. гестации, несмотря на профилактические дозы НМГ, в группе I КТ Д-димер имел тенденцию к увеличению и статистически значимо отличался от результатов в группе II НКТ и в группе контроля ($p < 0,05$) (Таблица 4.8, Рисунок 4.9). Увеличение дозы НМГ с этих сроков гестации, а также контроль анализа крови на активность фактора анти-Ха позволяет удерживать в пределах допустимых показателей значение Д-димера.

Активация свертывания крови способствует усилению фибринолиза. Во время беременности уровень пламиногена также увеличивается, причем статистически значимые отличия особенно выражены в группе I КТ. Подобная тенденция наблюдается у беременных группы II НКТ, уровень его приближается к верхней границе нормы показателей для срока 12–14 нед., а со срока 22–24 и 34–36 нед. беременности несколько превышает физиологические параметры ($p < 0,05$).

В группе II НКТ профилактическую дозу антикоагулянтов назначали с 12–14 нед., однако с 22–24-й нед. беременности доза НМГ была увеличена. Такое решение было продиктовано значимым повышением уровня пламиногена и снижением активности АТ III по сравнению с контролем (см. Рисунок 4.9), вследствие неблагоприятных комбинаций генов, контролирующих прокоагулянтные и фибринолитические звенья гемостаза – комбинации полиморфизма F GB (гомозигота), F XIII (гомозигота) с генами

тромбоцитарных рецепторов (GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa) в сочетании с полиморфизмом PAI-1.

Таблица 4.8 – Динамика показателей гемостаза у женщин сравниваемых групп

Показатели, ед. изм.	Срок гестации, нед.	Группа I КТ, n = 120	Группа II НКТ, n = 157	Контроль, n = 52
Фибриноген, г/л	12–14	4,77–5,50 (5,30) ^К	4,20–5,10 (4,60)	3,07–4,74 (3,70)
	22–24	4,90–6,90 (6,70) ^К	3,80–6,50 (5,20) ^К	3,30–5,50 (4,21)
	34–36	5,80–6,90 (6,85) ^К	4,81–5,94 (5,80) ^К	3,66–6,44 (4,90)
РФМК, мг/дл	12–14	8,00–16,00 (14,60)	4,80–15,00 (12,00)	3,50–15,00 (11,00)
	22–24	12,00–26,00 (20,18)	6,10–22,00 (18,50)	6,10–17,00 (13,50)
	34–36	8,70–24,00 (20,20)	8,00–18,40 (17,30)	7,90–21,00 (16,50)
Д-димер, нг/мл	12–14	250,00–1200,00 (680,00) ^К	120,00–1020,00 (345,00) [*]	112,00–1000,00 (255,00)
	22–24	655,00–1800,00 (1180,00) ^К	395,00–1800,00 (840,00) [*]	357,00–1458,00 (640,00)
	34–36	750,00–3800,00 (3150,00) ^К	520,00–1920,00 (1850,00) ^{К*}	420,00–2290,00 (975,00)
АТ III, %	12–14	74,00–110,00 (92,00)	94,00–116,00 (98,00)	90,00–120,00 (107,00)
	22–24	75,00–101,00 (85,00)	82,00–106,00 (91,00)	90,00–119,00 (106,00)
	34–36	75,00–107,00 (86,00)	82,00–114,00 (108,00)	89,00–124,00 (107,00)
Плазминоген, %	12–14	82,00–140,00 (121,00) ^К	80,00–136,00 (110,00) ^К	110,00–170,00 (155,00)
	22–24	94,00–121,00 (104,00) ^К	109,00–145,00 (108,00) ^К	109,00–186,00 (147,00)
	34–36	110,00–175,00 (160,00)	106,00–184,00 (168,00)	111,00–199,00 (161,00)
Повышение агрегации тромбоцитов (абс. (%))	12–14	37 (30,83 %) ^К	14 (8,92 %)	незначительное 9 (17,31 %)
	22–24	значительное 27 (22,50 %) ^К	18 (11,46 %)	9 (17,31 %)
	34–36	значительное 34 (28,33 %) ^К	23 (14,65 %)	7 (13,46 %)

Примечания

1. * – различие показателей между группами I КТ и II НКТ при $p < 0,05$;
2. ^К – отличие показателей от группы контроля при $p < 0,05$.

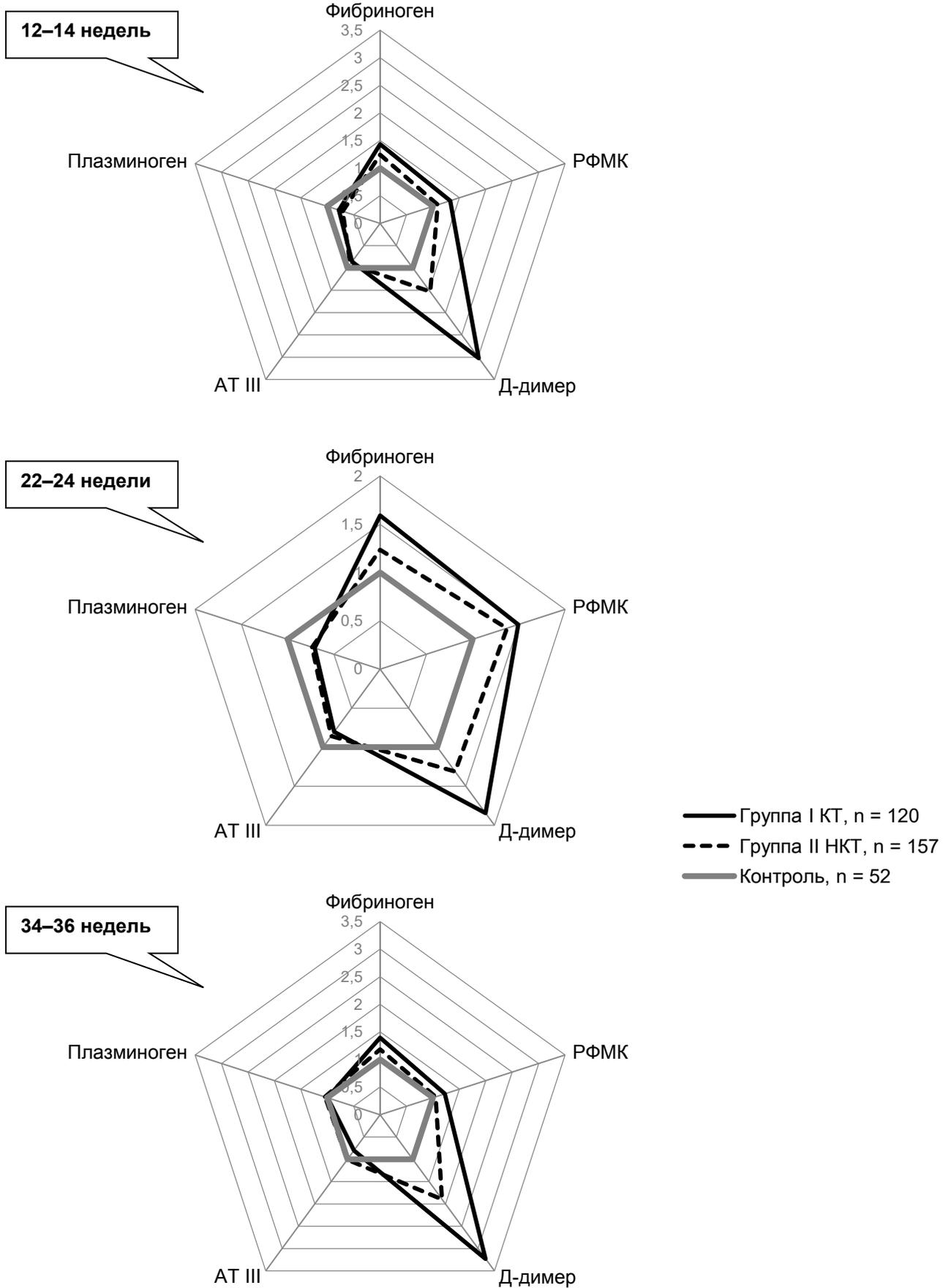


Рисунок 4.9 – Показатели гемостаза у женщин с разными типами тромбофилий в динамике беременности, нормированные по показателям контрольной группы

В соответствии с литературными данными уровень PAI-1 после 12–14-й недели увеличивается в 1,5 раза и в 5 раз на 22–24-й и 34–38-й неделях соответственно. Вместе с тем, существует мнение, что носительство полиморфизма гена PAI-1 не играет существенной роли в нарушении гемостаза и не требует дополнительной коррекции [79; 97]. Тем не менее, мы считаем, что у беременных с некритериальной тромбофилией назначение НМГ является этиологически обусловленной профилактикой гестационных и перинатальных осложнений.

Активность АТ III в сроке 6–8 нед. до назначения НМГ в группе I КТ была достоверно ниже, но в дальнейшем этот показатель не имел значимых различий с аналогичным показателем в группе II НКТ. Степень агрегации тромбоцитов у женщин группы I КТ по сравнению с контролем была достоверно выше (с ристомидином $89,50 \pm 2,10 \%$ и $71,10 \pm 1,35 \%$ соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, по результатам данного этапа исследования установлено, что среди женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности и установленной генетической тромбофилией распространенность критериальной тромбофилии достигает 43,32 %, некритериальной тромбофилии – 56,68 %. При этом характер и частота осложнений течения беременности, исход родов не зависят от типа тромбофилии – критериальной и некритериальной. Но при критериальной тромбофилии осложнения возникают раньше и носят более агрессивный характер.

4.4. Клинико-лабораторные показатели у пациенток с различными вариантами антикоагулянтной терапии при некритериальной генетической тромбофилии

Для доказательства целесообразности и эффективности назначения НМГ с целью профилактики и лечения гестационных и перинатальных осложнений у беременных с выявленной некритериальной тромбофилией нами были

дополнительно обследованы беременные с некритериальной тромбофилией, которые получали симптоматическую терапию осложнений беременности без назначения НМГ (т. е. согласно протоколу, в котором не предусмотрено назначение антикоагулянтной терапии) – они составили экзаменационную группу (ЭГ, n = 78). По возрасту, паритету, структуре гестационных осложнений, различий между группами П НКТи ЭГ не было. Наборы некритериальных генов, которые определялись у пациенток в сравниваемых группах, были идентичны.

Динамика показателей гемостаза в группах П НКТ и ЭГ представлена в Таблицах 4.9–4.10.

Таблица 4.9 – Показатели гемостаза в 6–8 недель гестации у женщин сравниваемых групп (min–max (Me))

Показатели, ед. изм.	Группа П НКТ, n = 157	Группа ЭГ, n = 78	Контроль, n = 52
Фибриноген, г/л	3,20–4,40 (3,49)	3,11–4,58 (3,54)	2,78–4,56 (3,52)
РФМК, мг/дл	3,60–12,00 (8,40)	3,71–14,00 (8,70)	3,50–12,00 (7,30)
Д-димер, нг/мл	85,00–946,00 (396,00)	84,00–858,00 (412,80)	87,00–846,00 (223,00)
АТ III, %	85,00–112,00 (94,00)	83,20–125,00 (98,00)	89,00–120,00 (109,00)
Плазминоген, %	78,00–125,00 (112,00)	75,00–138,00 (118,27)	89,00–145,00 (120,00)
Агрегация тромбоцитов	незначительное повышение n = 8 (5,10 %) ^к	незначительное повышение n = 6 (7,69 %) ^к	норма n = 50 (96,15 %)
Примечание – ^к – отличие показателей у пациенток в группах с тромбофилией от группы контроля при p < 0,05.			

Из Таблицы 4.9 и Рисунка 4.10 видно, что в группах беременных с некритериальной тромбофилией показатели гемостазиограммы в сроке гестации 6–8 недель не имеют достоверно значимых различий (p > 0,05). Более того, они не вызывают опасений в контексте сравнения с показателями контрольной группы, за исключением выявленных эпизодов незначительного

повышения агрегации тромбоцитов у пациенток с некртериальной тромбофилией.

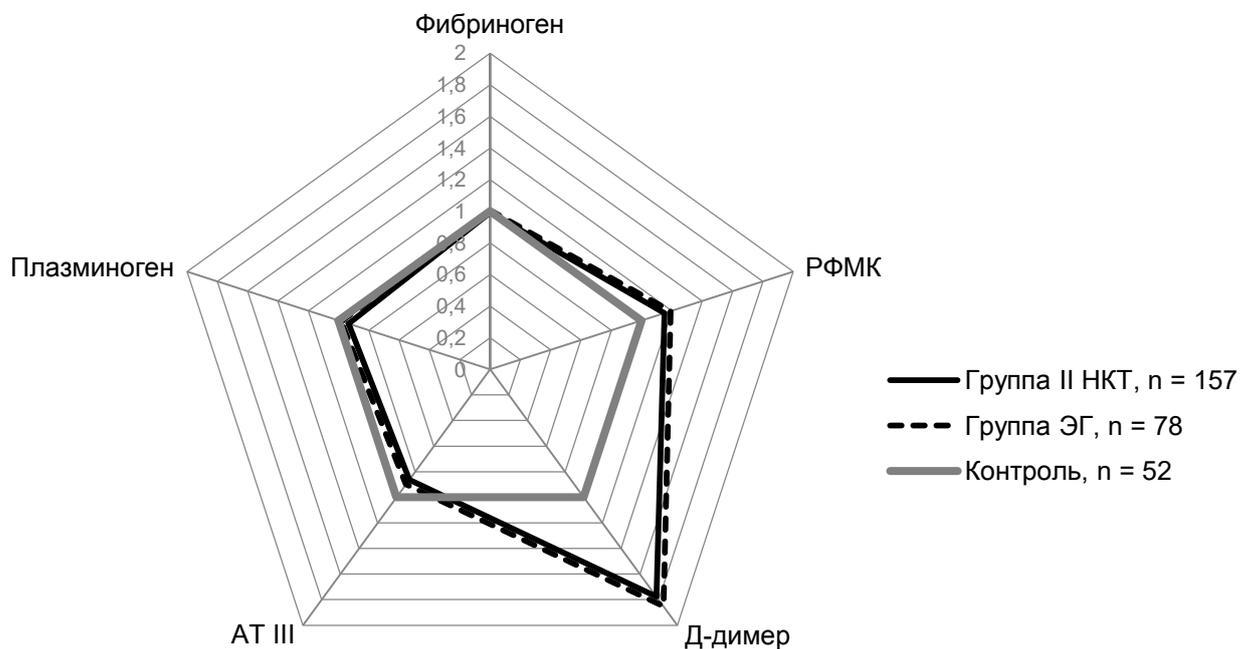


Рисунок 4.10 – Показатели гемостаза в 6–8 недель гестации у женщин с некртериальной тромбофилией, нормированные по показателям контрольной группы

Однако анализ динамики данных показателей у пациенток в течение беременности, а именно в сроках 12–14, 22–24 и 34–36 недель гестации, показывает, что они претерпевали существенные изменения относительно контрольной группы, а также в зависимости от назначения антикоагулянтной терапии пациенткам групп II НКТ и ЭГ (Таблица 4.10, Рисунок 4.11).

Так, показатели гемостазиограммы у пациенток экзаменационной группы имели тенденцию к повышению гемостатического потенциала по сравнению с аналогичными показателями женщин группы II НКТ, которые получали комплексное лечение с включением НМГ.

Исход настоящей беременности у пациенток с некртериальной тромбофилией в сравниваемых группах II НКТ и ЭГ, получавших лечение по разным методикам, представлен в Таблице 4.11.

Таблица 4.10 – Динамика показателей гемостаза в течение гестации у женщин с некритериальной тромбофилией в зависимости от назначения НМГ и у беременных контрольной группы

Показатели, ед. изм.	Срок гестации, нед.	Группа П НКТ, n = 157	Группа ЭГ, n = 78	Контроль, n = 52
Фибриноген, г/л	12–14	4,20–5,10 (4,60)	4,30–5,20 (4,79)	3,07–4,74 (3,70)
	22–24	3,80–6,50 (5,20)	4,90–6,10 (5,80)	3,30–5,50 (4,21)
	34–36	4,81–5,94 (5,80)	5,10–6,30 (6,10)	3,66–6,44 (4,90)
РФМК, мг/дл	12–14	4,80–15,00 (12,00)	12,00–17,00 (15,60) ^к	3,50–15,00 (11,00)
	22–24	6,10–22,00 (18,50)*	12,90–28,10 (22,50) ^к	6,10–17,00 (13,50)
	34–36	8,00–18,40 (17,30)*	15,90–32,20 (24,80) ^к	7,90–21,00 (16,50)
Д-димер, нг/мл	12–14	120,00–1020,00 (345,00)	345,00–980,00 (489,00) ^к	112,00–1000,00 (255,00)
	22–24	395,00–1800,00 (840,00)	465,00–1900,00 (1120,00) ^к	357,00–1458,00 (640,00)
	34–36	520,00–1920,00 (1850,00)	650,00–2100,00 (2000,00) ^к	420,00–2290,00 (975,00)
АТ III, %	12–14	94,00–116,00 (98,00)	82,00–110,00 (105,00)	90,00–120,00 (107,00)
	22–24	82,00–106,00 (91,00)*	98,00–122,00 (110,00)	90,00–119,00 (106,00)
	34–36	82,00–114,00 (108,00)*	84,00–129,00 (120,00) ^к	89,00–124,00 (107,00)
Плазминоген, %	12–14	80,00–136,00 (110,00) ^к	75,00–140,00 (107,00) ^к	110,00–170,00 (155,00)
	22–24	109,00–145,00 (108,00) ^к	120,00–154,00 (120,00) ^к	109,00–186,00 (147,00)
	34–36	106,00–184,00 (168,00)*	110,00–172,00 (140,00) ^к	111,00–199,00 (161,00)
Повышение агрегации тромбоцитов (абс. (%))	12–14	14 (8,92 %)	8 (10,26 %) ^к	незначительное 9 (17,31 %)
	22–24	18 (11,46 %)	12 (15,38 %)	9 (17,31 %)
	34–36	23 (14,65 %)*	значительное 20 (25,64 %) ^к	7 (13,46 %)
Примечания				
1. * – различие показателей между группами П НКТ и ЭГ при $p < 0,05$;				
2. ^к – отличие показателей от группы контроля при $p < 0,05$.				

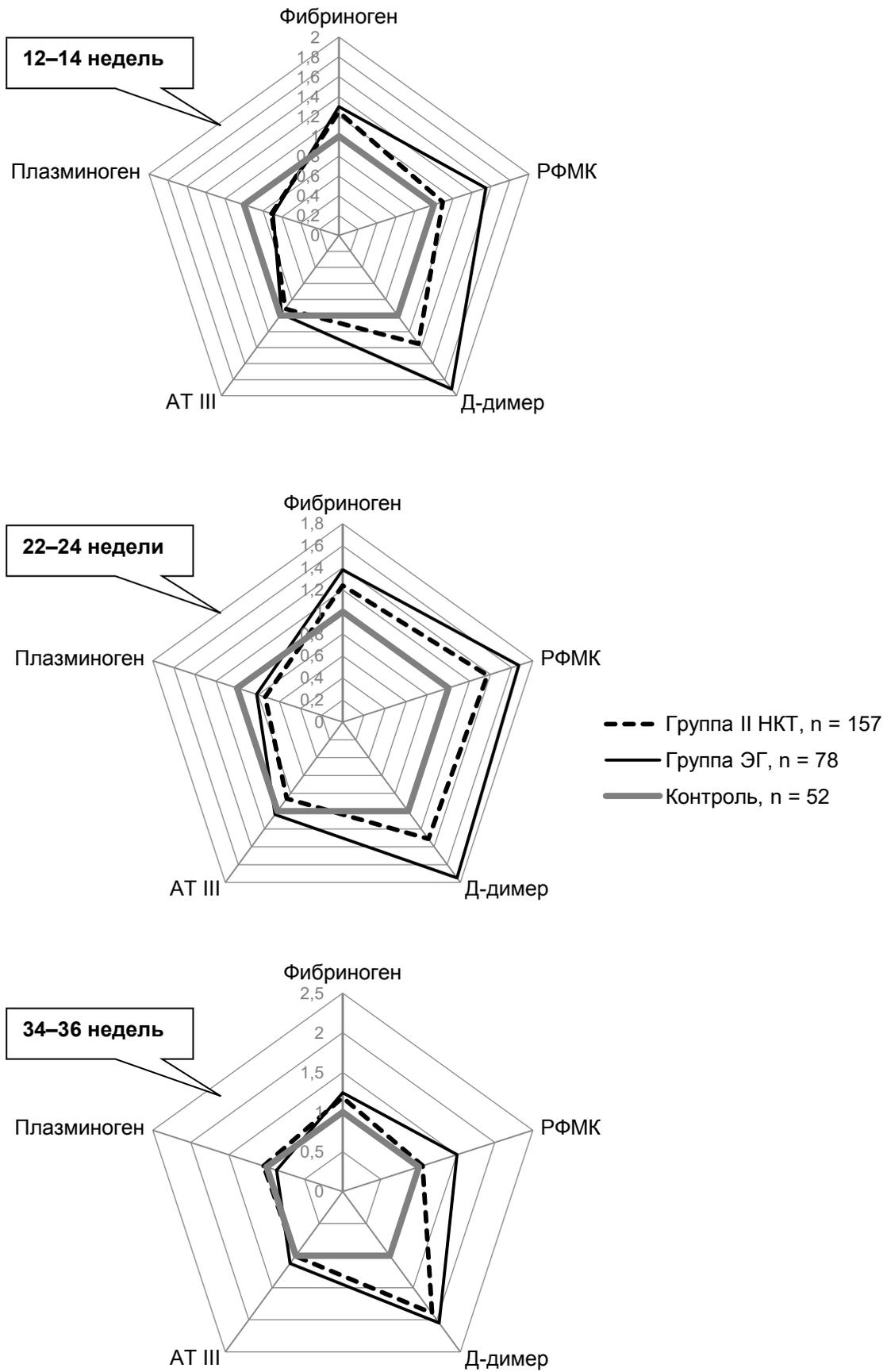


Рисунок 4.11 – Показатели гемостаза в динамике гестации у женщин с некритериальной тромбофилией, нормированные по показателям контрольной группы

Таблица 4.11 – Исход настоящей беременности у пациенток с некритеральной тромбофилией в зависимости от назначения НМГ

Показатель		Группа II НКТ, n = 157 (с НМГ)		Группа ЭГ, n = 78 (без НМГ)	
		абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности	I триместр	32	20,38	15	19,23
	II триместр	19	12,10	10	12,82
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель		6	3,82*	8	10,26
Преждевременные роды		19	12,10	14	17,95
Своевременные роды		132	84,08*	56	71,79
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты		5	3,18	3	3,85
Преэклампсия	средней степени	5	3,18	4	5,13
	тяжелой степени	0	0,00	0	0,00
Структурные изменения в плаценте		19	12,10*	17	21,79
Дистресс плода		6	3,82*	8	10,26
Задержка роста плода:	I степени	16	10,19*	15	19,23
	II степени	8	5,10*	10	12,82
	III степени	0	0,00	0	0,00
Внутриутробная гибель плода		0	0,00	1	1,28
Тромботические и тромбоэмболические осложнения		0	0,00	1	1,28
Примечание – * – различие показателей между группами при $p < 0,05$.					

В сроке до 22 недель беременность прервалась у 6 (3,8 %) женщин группы II НКТ и у 8 (10,3 %) пациенток экзаменационной группы ($p < 0,05$), получавших симптоматическую терапию осложнений гестационного периода. Преждевременные роды жизнеспособными новорожденными зарегистрированы соответственно в 19 (12,1 %) и 13 (18,0 %) случаях в группах II НКТ и ЭГ ($p > 0,05$). Но своевременные роды достоверно чаще произошли у беременных, получавших в составе комплексной терапии НМГ, и составили 132 (84,1 %) случая, тогда как в экзаменационной группе данный показатель составил 56 (71,8 %) случаев ($p < 0,05$).

Задержка роста плода регистрировалась преимущественно I–II степени, и встречалась вдвое чаще в экзаменационной группе (суммарно 24 (15,3 %) случая в группе II НКТ против 25 (32,1 %) в группе ЭГ, $p < 0,05$).

Частота структурных изменений в плаценте также была значительно выше у беременных экзаменационной группы (17 (21,8 %) случаев), нежели в группе II НКТ (19 (12,1 %), $p < 0,05$). Вследствие этих нарушений развилось такое осложнение, как дистресс плода, частота которого в группе ЭГ в 2,5 раза превосходила аналогичный показатель в группе II НКТ (соответственно 8 (10,3 %) и 6 (3,8 %), $p < 0,05$).

Внутриутробная гибель плода и тромботические осложнения были зарегистрированы только в экзаменационной группе (по 1 (1,3 %) случаю, $p > 0,05$). Также и по другим осложнениям беременности, таким как угроза прерывания в I–II триместре и преэклампсия средней и тяжелой степени, достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

В результате проведенного исследования установлено, что частота встречаемости различных типов тромбофилии у женщин Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом составляет 79,5 %.

Генетическое обследование с выявлением мутаций генов, контролирующих гемостаз и фолатный цикл при различных осложнениях гестационного периода, а также установление вариантов комбинаций различных генов позволило идентифицировать тромбофилию как результат снижения естественной противотромботической защиты, активации тромботических механизмов, или сочетания этих факторов, которая при этом может проявляться нетромботическими эффектами, вызывая акушерские и перинатальные осложнения.

Установлено, что применение НМГ в комплексном лечении значительно улучшило перинатальный исход (96,2 % родов жизнеспособными новорожденными против 88,5 % – у женщин экзаменационной группы, $p < 0,05$) у женщин с некритериальной тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе.

Учитывая высокую частоту осложнений и неблагоприятного исхода беременности женщинам с перенесенными потерями беременности в анамнезе необходимо проводить скрининг некритериальных генов тромбофилии, не включенных в официальные рекомендации, в связи с их широким распространением (56,7 %) и полученным эффектом от включения НМГ в схему лечения.

Результаты исследования гемостаза свидетельствуют, что уже с I триместра беременности у женщин независимо от типа тромбофилии (критериальная или некритериальная) происходит активация прокоагулянтного звена гемостаза, что способствует усилению фибринолиза и снижению антикоагулянтной функции крови. Профилактическое назначение НМГ с раннего срока беременности является этиологически обоснованной профилактикой гестационных и перинатальных осложнений.

Таким образом, на текущем этапе исследования выявлено, что и критериальная, и некритериальная тромбофилия имеет равное влияние на течение и исход беременности у женщин с неблагоприятным акушерским анамнезом, а применение НМГ в профилактической дозе в комплексном лечении улучшает перинатальный исход у данных пациенток.

ГЛАВА 5

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ И С НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ, ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

5.1. Алгоритм ведения пациенток с генетической тромбофилией и репродуктивными потерями в анамнезе

Комплексное обследование пациенток с генетической тромбофилией и анализ полученных данных позволили разработать концепцию возникновения и развития гестационных осложнений на фоне генетической тромбофилии, и на этой основе разработать и внедрить комплекс лечебных и профилактических мероприятий.

В патогенезе акушерских осложнений наиболее важным представляется многофакторный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии, дефекты генов могут варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы, сочетаться с другими генетическими факторами и /или факторами риска, а также обладать нетромботическими эффектами, вызывая акушерские и перинатальные осложнения [14; 22; 41].

Во время физиологической беременности происходит физиологическая гиперкоагуляция. При этом показатели прокоагулянтного звена гемостаза к концу беременности увеличиваются почти на 100 % при одновременном снижении активности антикоагулянтной и фибринолитической систем. Это способствует реализации бессимптомной тромбофилии (генотип), которая до наступления беременности никак себя не проявляла. По мере прогрессирования беременности происходят не только гемостазиологические нарушения в виде тромбозов и тромбоземболий, но типично акушерские осложнения, такие, как самопроизвольные аборты различного срока гестации, антенатальная гибель плода, задержка роста плода, преэклампсия.

Помимо беременности, которая способствует переходу генотипа в фенотип при тромбофилии, имеются еще и дополнительные факторы риска, к которым относятся сердечно-сосудистые заболевания, вирусные и бактериальные инфекции, прием оральных контрацептивов, варикозная болезнь и другие факторы.

Синергизм воздействия различных генетических форм тромбофилии с другими факторами риска на систему гемостаза приводит к микротромбозу, инфарктам плаценты, нарушению маточно-плацентарного кровотока с последующими разнообразными акушерскими и перинатальными осложнениями (Рисунок 5.1).

Исходя из вышеизложенного, нами был разработан алгоритм последовательного ведения пациенток на стадии планирования беременности, с ее наступлением и течением вплоть до ведения родов и послеродового (послеоперационного) периода и проведена оценка его клинической эффективности (Рисунок 5.2).

В ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки» организована служба по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи женщинам с перинатальными потерями в анамнезе, включая амбулаторное и стационарное звено, консультативный прием, а также отделение реанимации и интенсивной терапии как для женщин, так и для новорожденных.

Разработанный алгоритм включал 3 этапа оказания медико-профилактической помощи пациенткам с генетической тромбофилией.

Первый этап – обследование, прегравидарная подготовка и планирование беременности.

Второй этап – профилактика и лечение гестационных осложнений в течение всего срока беременности и родоразрешение.

Третий этап – профилактика осложнений послеродового или послеоперационного периода.

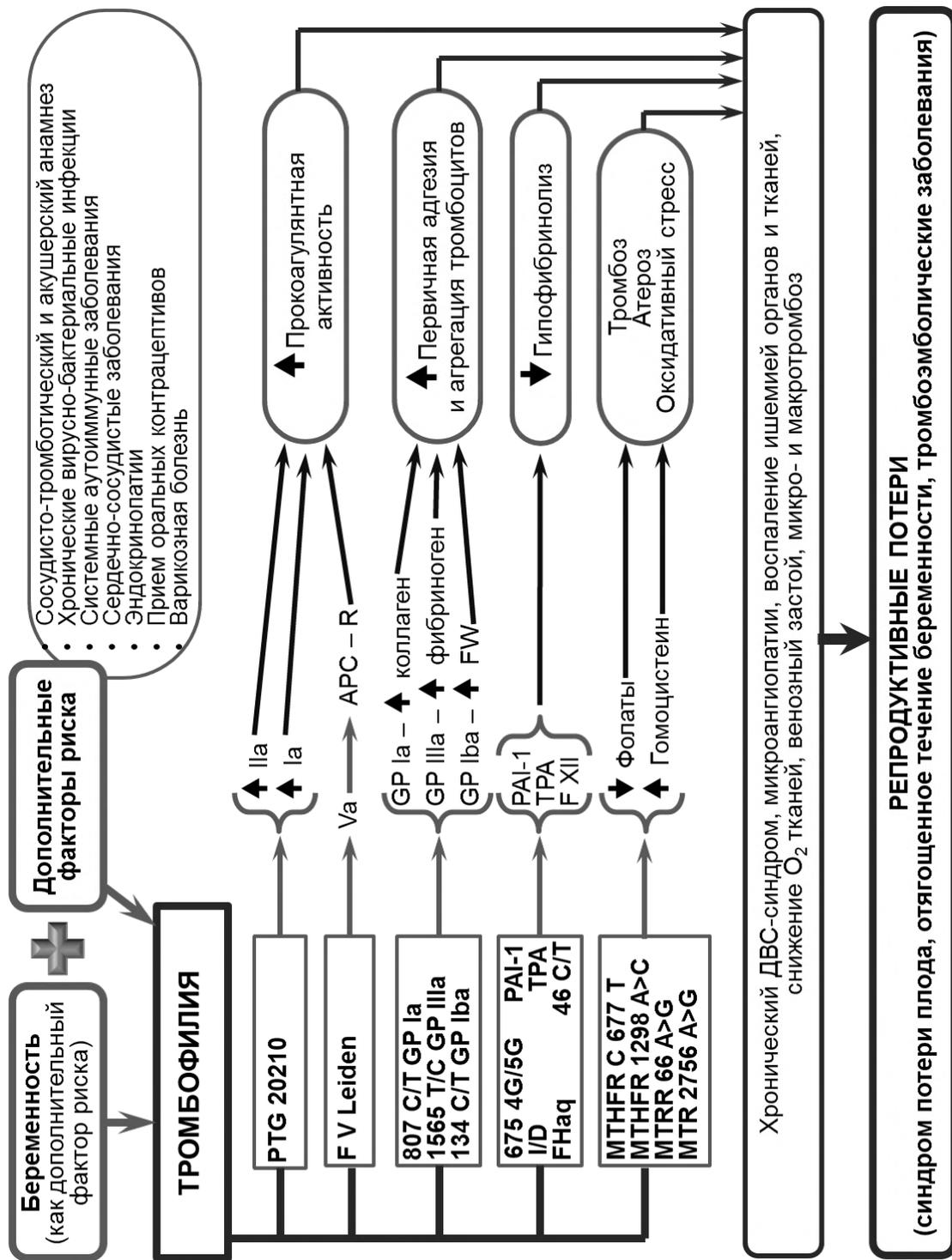


Рисунок 5.1 – Изменение гемостатического потенциала при мультигенной тромбофилии (по Макацария А. Д., 2015, в модификации)

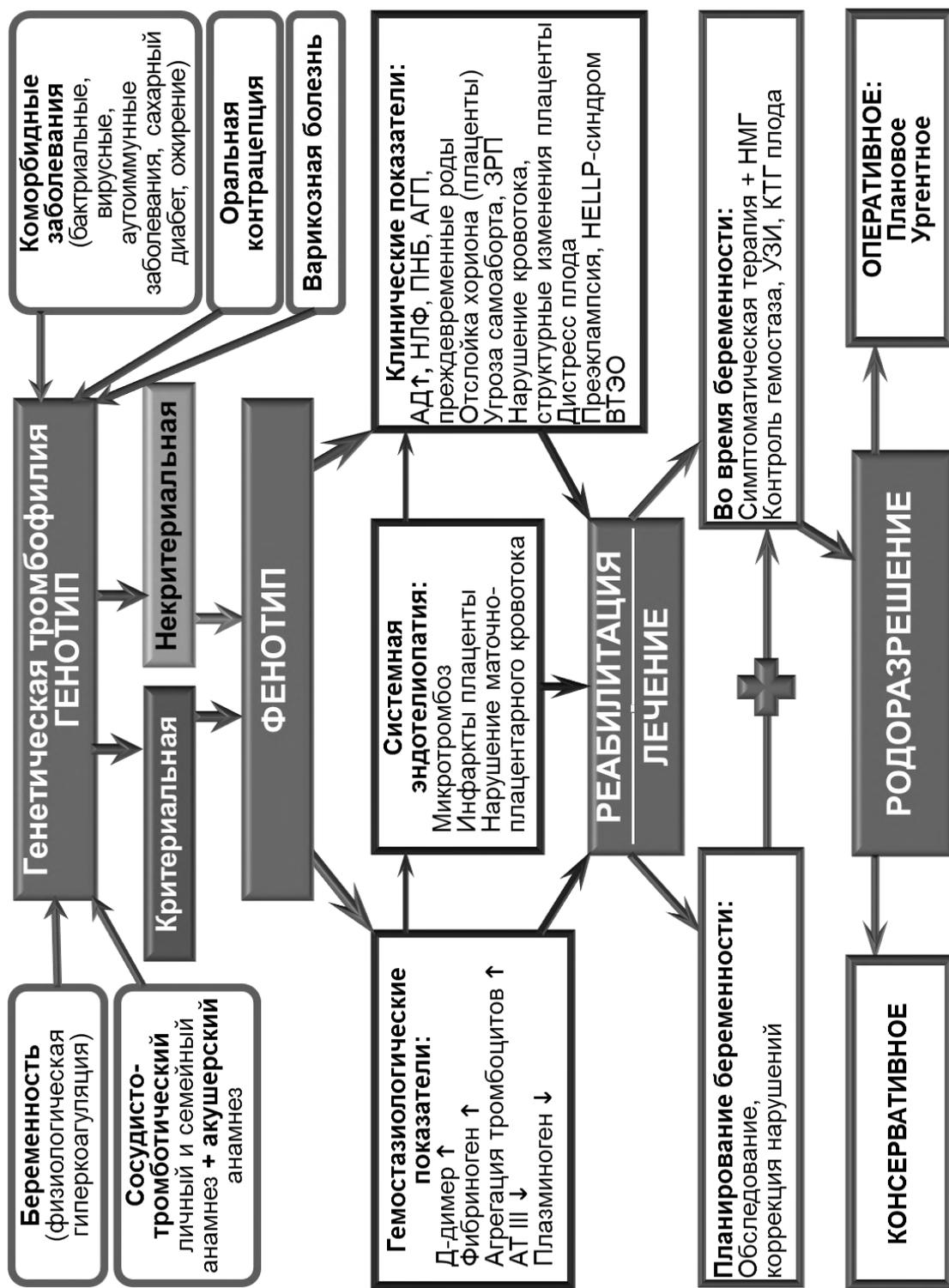


Рисунок 5.2 – Патогенетическое обоснование алгоритма ведения пациентов с генетической тромбофилией

Первый этап. Основной задачей первого этапа явилось полное обследование пациентки, уточнение диагноза и типа генетической тромбофилии, как ведущей причины синдрома потери плода. Постановка пациентки на диспансерный учет для обследования и реабилитации.

Тщательный сбор анамнеза с указанием сосудисто-тромботического характера личного и /или семейного. Особое внимание – коморбидным заболеваниям, которые потенцируют проявление тромбофилии. Обязательно – полное клинико-лабораторное обследование (инфекционный профиль с наличием очага хронической инфекции, гормональное обследование функции яичников, щитовидной железы). Обследование на АФС как критерий исключения из исследования. Медико-генетическое исследование при наличии в анамнезе двух и более самопроизвольных аборт (кариотип плода), консультации врачей-специалистов (эндокринолог, терапевт, кардиолог, нефролог, сосудистый хирург и др.). При наличии в анамнезе внутриматочных вмешательств после самопроизвольных абортов – обследование на повреждение эндометрия, наличие хронического эндометрита.

При выявленной соматической или гинекологической патологии проводили лечебные мероприятия, направленные на восстановление конкретной функции.

По нашим данным, у каждой шестой пациентки после проведенной гистероскопии и по результатам гистологического исследования эндометрия диагностировали хронический эндометрит, который осложнялся упорным течением и развитием в дальнейшем гипоплазии эндометрия различной степени тяжести. Критерии эффективности проведенной комплексной терапии: купирование клинических симптомов, восстановление адекватной менструальному циклу эхографической картины, восстановление морфологической структуры эндометрия, элиминация из полости матки патогенной микрофлоры.

Нарушение менструального цикла в преобладающем большинстве случаев было представлено недостаточностью лютеиновой фазы, что

немаловажно для вынашивания беременности, поскольку данная патология способствует снижению выработки прогестерона. Более чем у 50 % пациенток была диагностирована патология щитовидной железы (диффузный зоб, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит). В связи с этим данным пациенткам проводилась коррекция дисфункции яичников, щитовидной железы – женщины находились под наблюдением эндокринолога и во время прегравидарной подготовки, и в течение всего гестационного периода.

В зависимости от генотипа тромбофилии выделяли пациенток с умеренным и высоким риском тромбоза.

Умеренный риск тромбозов предполагал наличие мутации F V L в гетерозиготе, протромбина G 20210 в гетерозиготе, PAI-1 в моно- и гетерозиготе, наличие генов тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa и GP Ia/IIa в гетеро- и монозиготе в сочетании с отягощённым личным и семейным анамнезом.

Высокий тромбогенный риск характеризовался дефицитом АТ III, дефицитом протеина С и S, наличием мутации F V L в гомозиготе, протромбина G 20210 в гомозиготе, гетерозиготным комплексом F V L и G 20210 в сочетании с отягощенным акушерским и сосудисто-тромботическим анамнезом.

Низкомолекулярные гепарины в профилактической и лечебной дозах при умеренном и высоком тромбогенном риске в сочетании с отягощенным акушерским и семейным тромботическим анамнезом, персистирующими коморбидными факторами назначали под контролем маркеров генетической тромбофилии (Д-димер, фибриноген, АТ III, простациклин, РКМФ, агрегация тромбоцитов) и активности анти-Ха-фактора.

В настоящее время предложены два основных подхода к применению антикоагулянтной терапии. Первый – это активная профилактика НМГ в догестационном периоде, с ранних сроков (2–4 недели беременности) и в течение всей беременности, а также после родоразрешения [12; 52; 84; 112].

Второй – это применение НМГ с конца II – начала III триместра и после родов [73; 77; 86; 149].

В последние годы стали рассматриваться и изучаться нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений, которые возникали еще на этапе имплантации плодного яйца в раннюю эмбрионическую стадию. Беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в форме тромбоза и тромбоемболии, но и типичных акушерских осложнений. Наличие дополнительных факторов (эндотоксемия, вирусная инфекция, септические осложнения, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, операции и послеоперационный период, травмы и др.) может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных [11; 32; 70; 76]. Это положение дает основание для применения активной тактики применения НМГ на догестационном периоде, во время беременности и после родов.

При повышении уровня гомоцистеина прием фолиевой кислоты и ее метаболитов (метафолин) начинали за 2 месяца до наступления беременности и продолжали в течение всего гестационного периода под контролем показателя гомоцистеина в крови.

Базисный курс в фертильном цикле включал витамины группы В, витамин С, фолиевую кислоту и ее метаболиты (метафолин), омега-3, йодомарин.

При наличии различной степени выраженности гиперагрегации тромбоцитов назначали антиагреганты до 35–36-й недели беременности под контролем агрегатограммы 1 раз в 2 месяца.

После прегравидарной подготовки и нормализации гормональной функции яичников и щитовидной железы, санации очагов инфекции, восстановлении функции эндометрия, нормализации показателей коагулограммы пациенткам рекомендовалось планирование беременности.

Второй этап длился в течение всего срока гестации. С момента установления беременности за пациентками устанавливалось тщательной

диспансерное наблюдение, поскольку они составляли группу риска по угрозе невынашивания, развитию тяжелых форм преэклампсии, фетоплацентарной дисфункции, ПОНРП, ЗРП, тромбоэмболических осложнений, нарушению характера родовой деятельности.

С целью профилактики гестационных осложнений проводились стандартные клиничко-лабораторные обследования (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови), исследование гормонального фона (прогестерон, гормоны щитовидной железы ТТГ, свободные фракции Т₃ и Т₄, и др.). Для исключения пороков развития плода беременным дважды (в сроках 12–14 и 18–20 недель гестации) проводили скрининг-обследование в медико-генетическом центре, а также – определение биохимических маркеров риска развития ЗРП и преэклампсии.

Гестационный период можно рассматривать как биологическую модель процесса периодической или постоянной иммунизации организма беременной аутоантигенами, вырабатываемыми вследствие инвазии оплодотворенной яйцеклетки, плацентации и формирования маточно-плацентарно-плодового круга кровообращения. При воздействии дополнительных повреждающих факторов, каковым является генетическая тромбофилия, у беременных резко усугубляются патофизиологические реакции гемоваскулярного и иммунного происхождения [67; 69; 74; 90].

Именно в сроках 12–14 и 18–20 недель гестации происходит срыв адаптационных механизмов и развивается ряд патологических состояний, характерных для генетической тромбофилии, а именно: угроза прерывания беременности, отслойка хориона (плаценты) с образованием ретрохориальной (плацентарной) гематомы, задержка роста плода, тяжелые формы преэклампсии, тромбоэмболические осложнения любой локализации. Поэтому комплекс терапевтических мероприятий целесообразно проводить в сроках 6–7, 10–12, 24–26 и 30–32 недели под контролем гормональных, гемостазиологических, биохимических исследований, а также УЗИ и КТГ плода. При обострении хронических воспалительных заболеваний (тонзиллит,

пиелонефрит), вирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ, Covid-19) – совместное ведение со смежными специалистами. Нарушение гормональных показателей, в частности, снижение прогестерона, требовало назначения гестагенных препаратов под контролем лабораторных показателей (уровень гормона в крови), длины шейки матки (УЗИ) и наличия повышенного тонуса матки.

Тактика ведения беременности и родов у пациенток с генетической тромбофилией зависит от следующих факторов:

- 1) тип тромбофилии (критериальная, некритериальная);
- 2) наличие экстрагенитальной патологии;
- 3) сосудисто-тромботический личный и семейный анамнез, акушерский анамнез.

Так, если у пациентки некритериальная генетическая тромбофилия, то прогноз исхода беременности более благоприятный. Однако профилактическое лечение необходимо проводить по вышеизложенным принципам в критические сроки под контролем УЗИ, КТГ плода, лабораторных показателей (гормональный статус, гемостазиограмма, общеклинический анализ крови). Роды, как правило, можно вести консервативно при отсутствии акушерских противопоказаний (рубец на матке, крупный плод, тазовое предлежание плода, узкий таз и др.).

Следует отметить, что наличие у беременных варикозной болезни в стадии суб- или декомпенсации довольно часто приводит к раннему нарушению показателей гемостаза. В нашем исследовании данная патология встречалась у каждой пятой пациентки. Эти пациентки в прегравидарном периоде или в I триместре беременности были тщательно обследованы и консультированы ангиохирургом, чтобы избежать осложнений в виде тромбоза или тромбоэмболии. Контроль гемостазиограммы или агрегатограммы – 1 раз в 3 недели в I триместре, постоянное наблюдение и лечение у ангиохирурга, применение НМГ с учетом показателей Д-димера, АТ III, РКМФ, фибриногена, плазминогена, агрегации тромбоцитов, активности анти-Ха-фактора. Отмена НМГ – временно при кровомазании (отслойка

хориона или плаценты), при развитии родовой деятельности, за 24 часа до планового родоразрешения.

Выявление задержки развития плода, структурных изменений плаценты, прогрессирующей преэклампсии свидетельствует о неэффективности терапии и ставит вопрос о досрочном родоразрешении путем операции кесарево сечение в плановом порядке. При сочетании позднего преэклампсии, задержки роста плода II–III степени, много- или маловодии на фоне генетической тромбофилии и при наличии у плода дистресса – родоразрешение в ургентном порядке.

На третьем этапе проводилась профилактика осложнений послеродового (послеоперационного) периода. Тромботические осложнения относятся к наиболее значимым. Объем обследований в послеродовом (послеоперационном) периоде предполагает стандартное клиничко-лабораторное обследование, а также динамический гемостазиологический контроль. Последний включал в себя определение уровня фибриногена, протромбиновый индекс, АЧТВ, ТВ, Д-димер. К профилактическим мероприятиям относится раннее вставание, ношение компрессионного белья, профилактика инфекционных осложнений. Назначение антикоагулянтов (в частности, НМГ) возобновляется через 8–10 часов после родоразрешения в послеродовом (послеоперационном) периоде в профилактической дозе и продолжается 10–14 дней. При генетической тромбофилии высокого риска назначают прием НМГ в профилактической дозе в течение 6 недель.

Итак, ведение женщин с синдромом потери плода и дефектами свертывающей системы крови должно осуществляться в соответствии со следующими принципами:

– СПП и генетические полиморфизмы тромбоцитарного звена гемостаза (GP Ia/IIa и GP IIb/IIIa) необходима терапия антиагрегантами на этапе планирования и во время беременности.

– СПП и генетические дефекты плазменного звена гемостаза (F V L, PTG 20210A) I и II типа тромбофилии – антикоагулянтная терапия НМГ в фертильном цикле и во время беременности.

– СПП и гипергомоцистеинемия – терапия витаминами группы В, препаратами фолиевой кислоты и антиоксидантами.

– СПП, дефекты имплантации плодного яйца и гипофибринолиз – курс НМГ в фертильном цикле и во время беременности.

– У беременных при мультигенных формах тромбофилии обязательным является динамический контроль общеоценочных гемостазиологических тестов, маркеров ДВС-синдрома (Д-димер, РКМФ, АЧТВ, фибриноген, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов).

– При повышенных маркерах ДВС-синдрома назначается антикоагулянтная терапия (НМГ) в профилактических дозах, индивидуально.

Эффективность терапии НМГ при своевременном ее назначении оценивалась по следующим критериям: отсутствие или значительное снижение СПП; отсутствие или значительное снижение частоты преждевременных родов; отсутствие тромботических осложнений.

5.2. Оценка эффективности комплекса лечебных и профилактических мероприятий у пациенток с генетической тромбофилией

Эффективность разработанного алгоритма реабилитации и лечения женщин с генетической тромбофилией различного типа оценивалась по итогам настоящей беременности.

Оценка влияния предложенных мероприятий на течение и исход беременности у пациенток с критериальной тромбофилией проводилась путем сравнения показателей предыдущей беременности данных пациенток, когда они не получали предлагаемый комплекс лечебно-профилактических мероприятий, и настоящей беременности у этих же пациенток. Такой методологический подход к сравнению продиктован этическими соображениями, поскольку выявленная у данных пациенток генетическая тромбофилия требовала проведения у них соответствующих лечебных мероприятий.

При анализе течения беременности у женщин с критерияльной тромбофилией без проведения реабилитационных мероприятий отмечен широкий спектр осложнений (Таблица 5.1). В I триместре у каждой третьей пациентки имела место рецидивирующая угроза прерывания беременности, хориальная недостаточность, прекращение развития эмбриона.

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика исходов предыдущей и настоящей беременности у пациенток с критерияльной тромбофилией

Осложнения		Группа I КТ, n = 120			
		Предыдущая беременность		Настоящая беременность	
		абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности:	– I триместр	42	35,00	38	31,67
	– II триместр	39	32,50	29	24,17
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель		24	20,00	12	10,00*
Преждевременные роды		37	30,83	25	20,83
Своевременные роды		49	40,83	83	69,17*
Преждевременная отслойка плаценты		24	20,00	18	15,00
Задержка роста плода:		74	61,67	52	43,33*
– I степени		34	28,33	25	24,17
– II степени		26	21,67	18	15,00
– III степени		14	11,67	9	7,50
Структурные изменения в плаценте		34	28,33	28	23,33
Дистресс плода		26	21,67	18	15,00
Преэклампсия:		41	34,17	25	20,83*
– средней степени		27	22,50	18	15,00
– тяжелой степени		14	11,67	7	5,83
Внутриутробная гибель плода		19	15,83	2	1,67*
Тромботические и тромбоэмболические осложнения		8	6,67	4	3,33
Примечание – * – достоверно значимое различие между показателями предыдущей и настоящей беременности при $p < 0,05$.					

Во II триместре, несмотря на проводимую симптоматическую терапию, сохранялась угроза невынашивания, и у каждой пятой пациентки произошел самопроизвольный аборт. Преэклампсия средней и тяжелой степени также регистрировалась довольно часто – в каждом третьем случае, носила упорный и прогрессирующий характер, плохо поддавалась симптоматической терапии.

В плаценте регистрировались петрификаты, кальцификаты, изменение кровотока в маточно- и плодово-плацентарном кровотоке, а также в пуповине, что приводило к дистрессу плода и антенатальной гибели плода (Рисунок 5.3). Тромботические и тромбоэмболические процессы также имели место у 8 пациенток, и проявлялись в тромбозе сосудов пуповины и плаценты, которые регистрировались после родоразрешения. У 4 родильниц наблюдался тромбоз глубоких вен во время беременности, у 4 – после родов, в связи с чем они были консультированы ангиохирургом и получали специфическое лечение.



Рисунок 5.3 – Родильница К., 37 лет. Генетическая тромбофилия F V Leiden. Беременность III, 35 недель. Роды I, преждевременные, антенатальная гибель плода. Тромбоз сосудов пуповины в области пупочного кольца

Развитие осложнений беременности происходит через нарушение микроциркуляции, обусловленное патологией сосудистой стенки и изменением гемостатического потенциала. У беременных с критерияльной тромбофилией рекомендовано применение НМГ с конца II – начала III триместра с целью профилактики ВТЭО. Однако гестационные осложнения начинаются гораздо раньше этого срока – с преэмбрионической стадии, и реализуются

в I–II триместре беременности угрозой ее прерывания, отслойкой хориона, самоабортom до 22 недель, плацентарной дисфункцией и преэклампсией средне-тяжелой степени, а со II триместра – задержкой развития плода. Тромбофилия напрямую или опосредованно влияет на процесс имплантации, глубину инвазии яйцеклетки, а тромбирование сосудов микроциркуляторного русла в условиях тромбофилии и при наличии нескольких факторов риска делает вероятным возникновение тромботического эпизода.

Поэтому чрезвычайно важно, чтобы пациентки с критериальной тромбофилией прошли углубленное обследование и реабилитацию по устранению или минимизации негативного влияния факторов риска до наступления беременности, что предусмотрено рекомендуемым в данной работе алгоритмом ведения до и во время беременности.

У пациенток с критериальной тромбофилией, которые получили полный объем комплексной реабилитации и лечения с применением НМГ, вышеперечисленные осложнения также наблюдались, но значительно реже ($p < 0,05$) и купировались быстрее и эффективнее (Таблица 5.1, Рисунок 5.4).

Так, несмотря на то, что угроза прерывания беременности имела место у каждой третьей пациентки, самоаборт до 22 недель произошел в 10,0 % случаев (против 20,0 % в предыдущей беременности, $p < 0,05$); средне-тяжелая преэклампсия и задержка роста плода наблюдались реже в среднем в полтора раза (соответственно 20,8 % против 31,2 % и 43,3 % против 61,7 %, $p < 0,05$). Внутриутробная гибель плода произошла в 1,7 % ($p < 0,05$) случаев, что свидетельствовало о несомненной эффективности комплекса мероприятий у пациенток с критериальной тромбофилией.

У женщин с некритериальной тромбофилией спектр осложнений предыдущей беременности (без комплексного лечения) достаточно широк (Таблица 5.2, Рисунок 5.5). Так, в каждом втором случае (50,3 %) имела место угроза прерывания беременности, что в полтора раза чаще, чем в условиях комплексной терапии при настоящей беременности ($p < 0,05$). Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель при отсутствии

комплексной терапии произошло в 17,8 % случаев, что в 4,7 раза чаще, чем при настоящей беременности ($p < 0,05$).



Рисунок 5.4 – Исходы предыдущей и настоящей беременности у пациенток с критерияльной тромбофилией (группа I КТ, n = 120; %)

Преждевременные роды, которыми окончилась предыдущая беременность у каждой четвертой пациентки (24,8 %), явились следствием неэффективной, рекомендованной протоколом терапии, которая заключалась, в основном, в назначении гестагенных препаратов. В настоящей беременности,

когда пациенткам было предложено комплексное лечение с включением антикоагулянтной терапии, данный показатель удалось снизить вдвое (12,1 %, $p < 0,05$). В 4,4 раза удалось снизить частоту преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (с 14,0 % до 3,2 %, $p < 0,05$), а также – задержки роста плода (с 22,3 % до 5,1 %, $p < 0,05$).

Таблица 5.2 – Сравнительная характеристика исходов предыдущей и настоящей беременности у пациенток с некритериальной тромбофилией

Осложнения	Группа II НКТ, n = 157			
	Предыдущая беременность		Настоящая беременность	
	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности:	79	50,32	51	32,48*
– I триместр	33	21,02	32	20,38
– II триместр	46	29,30	19	12,10*
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель	28	17,83	6	3,82*
Преждевременные роды	39	24,84	19	12,10*
Преждевременная отслойка плаценты	22	14,01	5	3,18*
Задержка роста плода:	35	22,29	8	5,10*
– II степени	27	17,20	8	5,10*
– III степени	8	5,10	0	0,00
Структурные нарушения в плаценте	22	14,01	19	12,10
Преэклампсия:	30	19,11	6	3,82*
– средней степени	21	13,38	5	3,18*
– тяжелой степени	9	5,73	0	0,00
Внутриутробная гибель плода	15	9,55	0	0,00*
Тромботические и тромбоэмболические осложнения	1	0,64	0	0,00
Примечание – * – достоверно значимое различие между сравниваемыми показателями ($p < 0,05$).				

Эти показатели являются отражением структурных изменений в плаценте, обусловленных патологической гиперкоагуляцией вследствие генетической тромбофилии.



Рисунок 5.5 – Исходы предыдущей и настоящей беременности у пациенток с некротеральной тромбофилией (группа II НКТ, n = 157; %)

Сравнительный анализ исхода настоящей беременности и родов у женщин с различными типами тромбофилии на фоне приема в комплексном лечении НМГ показал следующее. До 22 недель беременность прервалась

у 10,0 % женщин группы I КТ, в группе II НКТ – в 2,6 раза реже ($p < 0,05$), преждевременные роды жизнеспособными новорожденными зарегистрированы в 20,8 % и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$), внутриутробная гибель плода имела место у 2 (1,7 %) женщин в группе I КТ, в группе II НКТ таких случаев не было (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Исход настоящей беременности у пациенток с различными типами тромбофилии

Показатель		Группа I КТ, n = 120		Группа II НКТ, n = 157	
		абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности	I триместр	38	31,67	32	20,38
	II триместр	29	24,17*	19	12,10
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель		12	10,00*	6	3,82
Преждевременные роды		25	20,83*	19	12,10
Своевременные роды		83	69,17*	132	84,08
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты		18	15,00*	5	3,18
Преэклампсия	средней степени	18	15,00*	5	3,18
	тяжелой степени	7	5,83	0	0,00
Структурные изменения в плаценте		28	23,33*	19	12,10
Дистресс плода		18	15,00*	6	3,82
Задержка роста плода	I степени	25	24,17*	16	10,19
	II степени	18	15,00	8	5,10
	III степени	9	7,50*	0	0,00
Внутриутробная гибель плода		2	1,67	0	0,00
Тромботические и тромбоэмболические осложнения		4	3,33	0	0,00
Примечание – * – различие показателей между сравниваемыми группами при $p < 0,05$.					

Осложнения в процессе гестации регистрировались в обеих группах, но существенно чаще – при критериальной тромбофилии (Рисунок 5.6).

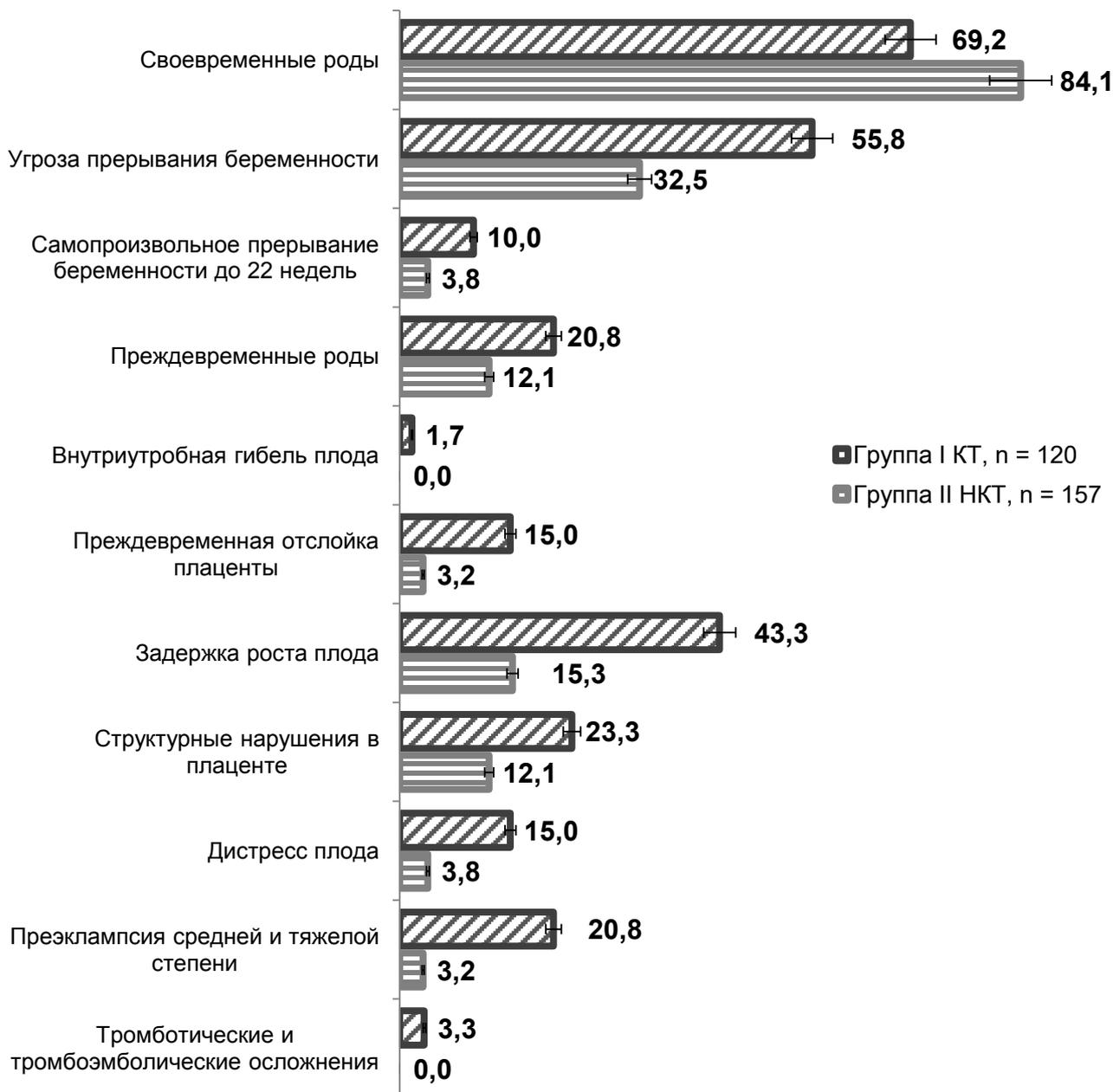


Рисунок 5.6 – Исход настоящей беременности у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе и выявленной генетической критериальной и некритериальной тромбофилией (%)

Так, преждевременная отслойка плаценты в группе I КТ была в 4,7 раза чаще, чем в группе II НКТ (соответственно, 15,0 % и 3,2 % случаев, $p < 0,05$), а преэклампсия различной степени тяжести регистрировалась в 6,6 раза чаще (соответственно 20,8 % и 3,2 %, $p < 0,05$), что при тяжелой форме явилось

показанием для досрочного родоразрешения, дети при этом были жизнеспособными. У женщин группы I КТ по сравнению с беременными группы II НКТ достоверно значимо преобладали ЗРП и дистресс плода (ЗРП – в 3 раза, дистресс – в 4 раза, $p < 0,05$) (Рисунок 5.7–5.8).



Рисунок 5.7 – Родильница М., 34 года. Генетическая тромбофилия (двойная гетерозигота F V L + F II). Роды II, срочные, патологические, кесарево сечение в ургентном порядке. Дистресс плода, тромбоз сосудов пуповины

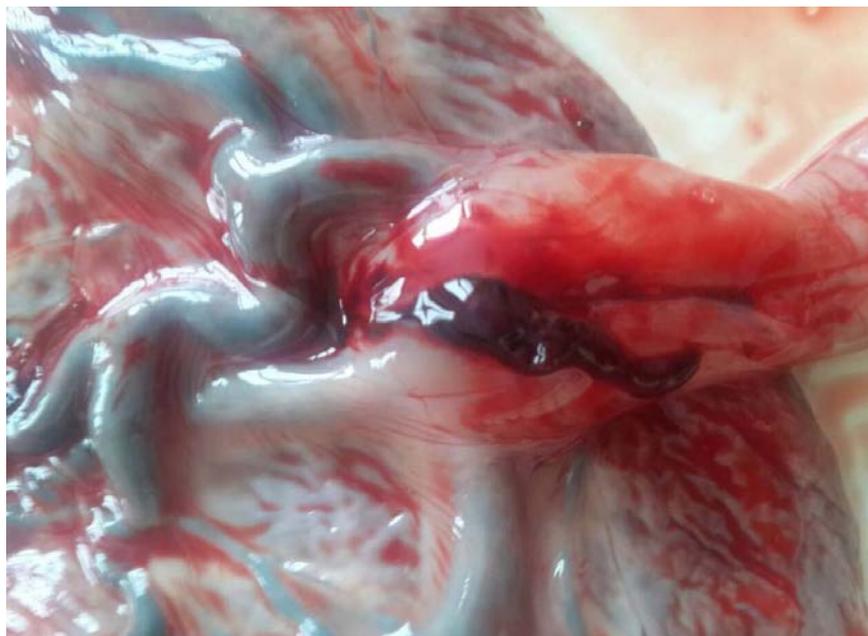


Рисунок 5.8 – Родильница А., 37 лет. Генетическая тромбофилия (F V L). Роды I, срочные, патологические, кесарево сечение. Дистресс плода, тромбоз сосудов плаценты

В качестве иллюстрации всего вышесказанного приводим клинические примеры ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе и подтвержденной генетической тромбофилией.

Клинический пример 1

Пациентка Н., 37 лет, обратилась в клинику с жалобами на тянущие боли внизу живота, пояснице в сроке 13–14 нед., была госпитализирована в отделение патологии беременности Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства для уточнения диагноза и дополнительного обследования в связи с отягощенным акушерским анамнезом – 2 самопроизвольных аборта по типу неразвивающейся беременности в сроках 6 и 5 нед. и 1 прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке 12 нед. (у плода был выявлен синдром Шеришевского-Тернера). Настоящая беременность IV наступила самостоятельно.

Для установления этиологии самопроизвольных аборт и осложненного течения настоящей беременности пациентке было проведено комплексное обследование. Помимо общеклинических анализов крови, мочи, проводилось обследование на урогенитальные инфекции и условно-патогенную флору цервикального канала, осадка мочи и носоглотки, вирусных инфекций: вирус простого герпеса, цитомегаловирусную инфекцию, обследована на наличие антикардиолипиновых антител (IgG и IgM), антител к коферменту $\beta 2\text{GPI}$ (класса IgG и IgM) иммуноферментным методом. Волчаночный антикоагулянт в крови определяли гемостазиологическим методом с применением яда гадюки Рассела. Методом ПЦР проводили молекулярно-генетические исследования на наличие генетически обусловленной тромбофилии и с целью выявления полиморфизмов генов фолатного цикла. Иммуноферментным методом определяли концентрацию гомоцистеина в плазме крови. Проводили биохимический анализ крови, коагулограмму, Д-димер, АТ III, тромбоцитов, АЧТВ, фибриноген. Исследовали гормоны яичников (прогестерон) и щитовидной железы (ТТГ, Т4 своб., Т3 своб., АТ-ТПО) иммуноферментным методом. Функциональные методы исследования – УЗИ половых органов,

цервикометрия, фетометрия, плацентометрия, доплерометрия в маточных сосудах, средней мозговой артерии плода и в сосудах пуповины, КТГ плода.

Пациентка Н. дала согласие на обследование ребенка, в том числе – на генетическую тромбофилию, а также обработку персональных данных и результатов обследования.

Объективно. При осмотре – жалобы на ноющие боли внизу живота, пояснице, которые появились 3 дня назад. Телосложение нормостеническое, ИМТ = 25. Кожные покровы чистые, слизистые розовые, лимфоузлы не увеличены. Молочные железы мягкие, безболезненные при исследовании. В легких везикулярное дыхание. Деятельность сердца ритмичная. Пульс 78 уд/мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Симптом поколачивания почек с обеих сторон отрицательный. Физиологические опровержения не нарушены.

Гинекологический анамнез. Менструация с 11 лет по 5 дней, через 30 дней, умеренная, регулярная, болезненная. Половая жизнь с 20 лет.

Акушерский анамнез. Первая беременность в 2017 г. завершилась самопроизвольным абортом в сроке 6 нед., произведено выскабливание полости матки. Вторая беременность в 2019 г. – неразвивающаяся в сроке 4–5 нед., произведено медикаментозное прерывание беременности. Третья беременность в 2020 г. – прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке 12 нед. (у плода выявлен синдром Шеришевского-Тернера).

Обследование на предмет неблагоприятных исходов беременности, а также прегравидарная подготовка пациентке не проводилась. Настоящая беременность IV наступила самостоятельно. Стала на учет в женскую консультацию с данной беременностью в сроке 10 нед. по месту жительства, и при появлении жалоб была направлена на консультацию в ДРЦОМД.

Соматический анамнез. На диспансерном учете у смежных специалистов не состоит. В 2009 г. в связи с гнойным аппендицитом ей была произведена аппендэктомия. В 2012 г. перенесла острую пневмонию. В 2017 г. по поводу желчнокаменной болезни была проведена холецистэктомия лапароскопическим

доступом. У родственников I линии родства выявлен отягощенный семейно-тромботический анамнез (гипертоническая болезнь II ст. у матери с 45 лет, инфаркт у отца в 50 лет).

В сроке 10 нед. гестации при бактериальном исследовании выделены из влагалища грибы рода *Candida*, беременной проведена санация влагалища свечами «Тержинан».

Проведен ультразвуковой и биохимический скрининг в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики в I и во II триместрах: доступных для визуализации аномалий развития плода не выявлено, плод соответствовал предполагаемому сроку гестации, данные цервикометрии в пределах нормы, биохимические показатели находились в референсных значениях.

В сроке 13 нед. беременности выявлены следующие гены тромбофилии, кодирующие показатели гемостаза: полиморфизм гена протромбина (G 20210 A) C>A, полиморфизм F V Leiden (G 1691 A) G>A, полиморфизм гена фибриногена (455 G/A), полиморфизм F VII (10976 G>A). Отмечено гетерозиготное состояние выявленных генных изменений. Анализ фолатного цикла показал наследственные дефекты в трех генах: MTHFR 677 C>T и 1298 A>C – в гетерозиготе, MTRR 66 A>G – в гомозиготе (Рисунок 5.9). Полученные данные генетического обследования системы гемостаза и фолатного цикла потребовало более углубленного изучения параметров свертывающей системы крови и уровня гомоцистеина.

Учитывая высокий риск по тромбозу и реализации гестационных осложнений назначены антиагреганты – кардиомагнил 75 мг 1 р/сут., при наличии генных полиморфизмов фолатного цикла, к лечению добавлен прием фембиона II, (содержащий активную форму фолиевой кислоты – метафолин), а также дюфастон в профилактической дозе 20 мг/сут.

Данные агрегатограммы **в сроке 15 нед.** гестации в виде значительного повышения агрегационной способности тромбоцитов явились показанием для назначения кардиомагнила (Таблица 5.4).

21 ноября 2020 Примечание: 13я неделя беременности, 26 лет, женский Готово 2 из 2 исследований Заказ №	
Показатель	Значение
ПЦР-исследования	
ПЦР-генетика	
Тромбофилия (полиморфизм факторов и компонентов системы гемостаза по 8 генам)	
F2-протромбин (фактор II свертывания крови). Полиморфизм F2: 20210 G>A	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии) Повышение уровня протромбина в плазме на 30%. Повышена вероятность невынашивания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты, венозные тромбозы; ишемический инсульт, увеличение риска развития тромбозов в 3 раза.
F5 (фактор V свертывания крови). Полиморфизм F5: 1691 G>A	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии) Резистентность к активированному протеину C. Повышена вероятность тромбоза вен нижних конечностей, ТЭЛА, тромбоза церебральных сосудов и ишемический инсульт; артериальные тромбозы в молодом возрасте. При приеме гормональных контрацептивов риск тромбозов повышается в 6-9 раз.
F7 (фактор VII свертывания крови). Полиморфизм F7: 10976 G>A	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии) Понижение уровня фактора VII в крови на 30%. Возможно 2-х кратное снижение риска инфаркта миокарда. У новорожденных геморрагический диатез, кровотечение из пулочной ранки, слизистой оболочки носа, желудочно-кишечного тракта.
F13A1 (фактор XIII свертывания крови). Полиморфизм F13A1: 9 G>T	G/G (мутация не выявлена)
FGB-фибриноген (фактор I свертывания крови). Полиморфизм FGB: -455 G>A	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии) Повышение уровня фибриногена в крови на 10-30%. Возможен повышенный в 2,6 раза риск инсульта с многоочаговой поражением, повышена вероятность невынашивания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода.
Серпин 1 (PAI-1) (антагонист тканевого активатора плазминогена). Полиморфизм PAI-1: -675 5G>4G	5G/5G (мутация не выявлена)
ITGA2-α2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену). Полиморфизм ITGA2: 807 C>T	C/C (мутация не выявлена)
ITGB3-β интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена). Полиморфизм ITGB3: 1565 T>C	T/T (мутация не выявлена)

21 ноября 2020 Примечание: 13я неделя беременности, 26 лет, женский Готово 2 из 2 исследований Заказ №	
Показатель	Значение
ПЦР-генетика. Фолатный цикл	
MTNFR 677 (метилентетрагидрофолатредуктаза). Полиморфизм: 677 C>T	C/T Мутация выявлена в гетерозиготном состоянии 3-х кратное повышение риска кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте, тромбозов. Невынашивание беременности, поздний гестоз, преэклампсия, отслойка плаценты. Антенатальная гибель плода, задержка и дефекты внутриутробного развития плода (незаращение нервной трубки). Риск развития рака молочной железы. Усиление побочных эффектов химиотерапии. Курение усугубляет влияние мутации.
MTNFR 1298 (метилентетрагидрофолатредуктаза). Полиморфизм: 1298 A>C	A/C Мутация выявлена в гетерозиготном состоянии Риск развития тромбозов. Невынашивание беременности, поздний гестоз. Курение усугубляет влияние мутации.
MTR (B12-зависимая метионин-синтаза) (Полиморфизм: 2756 A>G	A/A Мутация не выявлено
MTRR (метионин-синтаза редуктаза) (Полиморфизм: 66 A>G	G/G Мутация выявлена в гомозиготном состоянии Рост уровня гомоцистеина в крови. Дефекты развития нервной трубки. Усиливает патологический эффект, ассоциированный с мутациями генов MTNFR и MTR. Влияние мутации усугубляется дефицитом витамина B12.
Примечание.	Примечание: При выявлении мутаций необходим контроль уровня гомоцистеина.
Интерпретацию результатов проводит направлявший врач. Спасибо, что обратились в нашу медицинскую лабораторию. Мы всегда рады помочь. Медицинский центр «БЮ-ПАЙН». Телефон службы поддержки клиентов — (071) 099-5-330 или короткий номер — 330.	

Рисунок 5.9 – Результаты генетического исследования системы гемостаза и фолатного цикла беременной Н. в сроке 13 нед. гестации

Уровень гомоцистеина в плазме крови в сроке 15 нед. беременности составил 6,83 мкмоль/л – это свидетельствовало об эффективности назначения фемибиона П.

Таблица 5.4 – Показатели общеклинического анализа крови и коагулограммы по триместрам пациентки Н.

Показатель, ед.изм.	триместр		
	I	II	III
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	3,5	3,3
Гемоглобин, г/л	130,0	108,0	110,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,6	11,6	8,9
Палочкоядерные, %	4,0	1,0	1,0
Сегментоядерные, %	64,0	70,0	64,0
Эозинофилы, %	1,0	1,0	1,0
Лимфоциты, %	28,0	23,0	24,0
Моноциты, %	3,0	5,0	7,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	169,0	224,0	260,0
СОЭ	6,0	4,0	24,0
Гематокрит, %	36,0	32,0	32,0
ПВ, сек.	15,3	15,7	14,4
ПИ, %	98,0	99,0	97,0
ТВ, сек.	14,6	14,0	16,8
АЧТВ, сек.	24,2	23,8	21,0
Фибриноген, г/л	4,6	4,7	2,7
РФМК, мг%	8,0	8,5	14,0

В сроке 18 нед. гестации согласно заключению эндокринолога, при нормальных ультразвуковых показателях структуры щитовидной железы, выставлен диагноз субклинический гестационный гипотиреоз, назначен йодомарин 100 мкг/сут., рекомендовано контрольное обследование уровня ТТГ, Т3 своб., Т4 своб., АТ-ТПО с целью контроля функции щитовидной железы в динамике беременности.

Мониторинг дополнительных гемостазиологических показателей проводился в динамике (Таблица 5.4, 5.5).

В сроке 19 нед. при повторном исследовании выявлено незначительное усиление активности тромбоцитов, что подтверждало целесообразность назначенной ранее антиагрегантной терапии.

Таблица 5.5 – Показатели уровня Д-димера, АТ III и фибриногена в динамике беременности и после родов

Срок гестации	Д-димер, мкг/мл	АТ III, %	Фибриноген, г/л
18 нед.	0,10	99	5,27
22 нед.	0,15	95	4,33
24 нед.	0,16	104	4,70
28 нед.	0,24	96	4,80
32 нед.	0,46	92	1,00
4-е сутки после родов	3,10	85	5,60

В сроке 25 нед. гестации в связи с выявленными при контрольном УЗИ и доплерометрии плода плацентарными нарушениями (раннее созревание плаценты), беременной к лечению добавлена метаболическая, антикоагулянтная терапия (в профилактической дозе), проводилась коррекция анемии, повторная санация влагалища в связи с рецидивом кольпита. По зарубежным рекомендациям при наличии мутаций F II и F V Leiden в гетерозиготе назначения НМГ проводится с конца II триместра беременности с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений и в течение 6 нед. после родов. При таком комбинированном дефекте гемостаза возможность тромботических осложнений значительно возрастает (по данным литературы, в 50–80 раз), при этом опасность развития ВТЭО становится сопоставимой с ситуацией при гомозиготной мутации F V Leiden [1; 2].

Консультирована эндокринологом по результатам исследования гормонов щитовидной железы: ТТГ – 1,308 мкМЕ/, Т4 своб. – 9,43 пмоль/л. Диагноз: гипотиреоз, легкая форма; дополнительно назначен эутирокс (50 мг длительно) до родоразрешения с повторной консультацией после родов.

При контрольном биохимическом скрининге было обнаружено увеличение АЛТ в 2 раза, АСТ в 1,5 раза выше нормы, что возможно связано с произведенной в анамнезе холецистэктомией и медикаментозной нагрузкой. К лечению были дополнительно назначены гепатопротекторы (глутаргин, эссенциале), терапевтом откорректирована диета, уровень трансаминаз в динамике в течение 10 дней при этом снизился до нормальных показателей.

При цервикометрии вагинальным датчиком в сроке 26 нед. беременности определялись эхопризнаки неизмененных размеров шейки матки и, тогда же впервые было обнаружено кистозное образование правого яичника до $12,4 \times 14,5 \times 10,8$ см в диаметре, которое локализовалось в заднем своде влагалища и было не доступно для визуализации при трансабдоминальном исследовании (Рисунок 5.10). Диагноз: Беременность I, 26–27 нед. Киста правого яичника. Плацентарные нарушения. Генетическая мутация факторов F I, F II, F V Leiden, F VII – в гетерозиготе, полиморфизм генов фолатного цикла по факторам MTHFR C 677 и MTHFR 1298 – в гетерозиготе; MTR 2756 – в гомозиготе. Раннее созревание плаценты. Гипотиреоз, легкая форма (медикаментозная компенсация).



Рисунок 5.10 – Пациентка Н., 26 нед. гестации, УЗ-признаки кисты правого яичника

Вследствие высокого риска досрочного родоразрешения, беременной проведен курс профилактики синдрома дыхательных расстройств плода. В динамическом режиме проводился мониторинг клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторные показатели приближались к нормальным значениям.

По данным УЗИ в сроке беременности 28 нед. выявлена ЗРП I степени, нарушение кровотока в пуповине 1б степени в стадии компенсации.

В сроке гестации 29–30 нед. беременная предъявила жалобы на внезапные боли в животе, преимущественно в правом подреберье и эпигастральной области в положении лежа.

Выполнено УЗИ и доплерометрия плода: плацентарно-плодовое кровообращение было нарушено, отмечалось снижение кровотока в артерии пуповины в стадии компенсации, эхопризнаки перфорации кисты правого яичника, отмечалось незначительное количество свободной жидкости под правой долей печени до 50 мл. Заключение: Беременность I, 29–30 нед. Перфорация кисты правого яичника с явлением локального раздражения брюшины и болевым синдромом. Дистресс плода, компенсация. Угроза преждевременных родов. Структурные нарушения плаценты по типу раннего созревания (выявлены петрификаты, кальцификаты, увеличение толщины плаценты в месте впадения пуповины до 34 мм). Генетическая тромбофилия по четырем факторам (F I, F II, F V Leiden, F VII – в гетерозиготе), нарушение фолатного цикла по трем факторам MTHFR C 677 и MTHFR 1298 – в гетерозиготе, MTR 2756 – в гомозиготе. Гипотиреоз, легкая форма (медикаментозная компенсация). Анемия беременных (медикаментозная компенсация).

Учитывая вышеизложенное, консилиумом принято решение о пролонгации беременности при условии активного клинико-лабораторного мониторинга (Таблица 5.6), назначение антибактериальной терапии. К лечению добавлена антибактериальная терапия (меропинем по 0,5 г через 8 часов в/в на физиологическом растворе, инфузионная терапия).

Таблица 5.6 – Показатели крови пациентки Н. в динамике беременности на фоне лечения

Показатель, ед.изм.	29–30 нед.	30–31 нед.	31–32 нед.
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,36	2,98	3,56
Гемоглобин, г/л	108,0	96,0	116,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,5	8,4	8,5
Палочкоядерные, %	4,0	4,0	4,0
Сегментоядерные, %	64,0	64,0	60,0
Эозинофилы, %	0,0	0,0	3,0
Лимфоциты, %	25,0	24,0	27,0
Моноциты, %	7,0	8,0	6,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	296,0	169,0	220,0
СОЭ	26,0	32,0	26,0
Гематокрит, %	32,0	27,0	34,0
ПВ, сек.	14,0	13,9	14,4
ПИ, %	98,0	98,0	96,0
ТВ, сек.	15,3	16,0	20,4
АЧТВ, сек.	22,0	29,0	26,0
Фибриноген, г/л	2,7	2,4	2,5
АТ III, %	90,0	110,0	–
Общий белок, г/л	64,0	72,0	64,0
Билирубин, мкмоль/л	7,6	9,4	7,6
АЛТ, Е/л	58,0	33,4	22,9
АСТ, Е/л	42,0	20,2	27,3
Глюкоза, ммоль/л	4,5	4,8	4,5

На фоне проводимого лечения состояние пациентки улучшилось: уменьшились, а затем и прекратились боли в эпигастральной области и правом подреберье, признаки раздражения брюшины регрессировали, лабораторные параметры стабилизировались, нормализовался маточно-плацентарно-плодовый кровоток. Однако сохранялись структурные изменения плаценты, что потребовало увеличения дозы НМГ до 0,8 мл/сут.

В сроке 31 нед. беременная консультирована терапевтом в связи с острым фарингитом, назначена симптоматическая терапия с положительной динамикой и через 7–8 дней симптомы фарингита регрессировали.

В сроке 35 нед. беременности при контрольной доплерометрии плода было зафиксировано снижение кровотока в артерии пуповины с эпизодами «0» кровотока. Выставлен диагноз: Беременность I, 35 нед., дистресс плода в стадии декомпенсации. ЗРП I–II ст. Киста правого яичника с явлениями перфорации и регресса клиники на фоне консервативной терапии. Структурные нарушения плаценты с наличием кальцификатов, петрификатов 10 %. Генетическая тромбофилия (F I, F II, F V Leiden, F VII – в гетерозиготе), полиморфизм генов фолатного цикла по трем факторам (MTHFR C 677 и MTHFR 1298 – в гетерозиготе; MTR 2756 – в гомозиготе). Гипотиреоз, легкая форма. Анемия беременных (медикаментозная компенсация).

Консилиумом принято решение о досрочном родоразрешении путем операции кесарево сечение.

В ургентном порядке произведено родоразрешение путем операции кесарево сечение. Извлечена живая недоношенная девочка, масса 1 890,0 г, рост – 44 см, оценка по шкале Апгар 5/6/6 баллов, переведена в отделение реанимации новорожденных. Матка ушита двурядным швом. Осмотрены придатки: яичник слева поликистозно изменен $3,7 \times 4,1 \times 3,5$ см, правый яичник размером $6,5 \times 4,3 \times 5,2$ см, имеется полость с небольшим количеством (15 мл) светлой жидкости и гладкими стенками (Рисунок 5.11). Произведена резекция обоих яичников.

Бактериологический посев околоплодных вод, который взят в момент родоразрешения, роста патогенной и условно-патогенной флоры не дал.

Во время операции кесарево сечение выявлены участки некроза плаценты (Рисунок 5.12). Гистологическое исследование плаценты: в пуповине отек, в оболочках – отек, очаги некроза и кровоизлияния, в ткани незрелой плаценты – полнокровие, очаговые кровоизлияния, отложения фибриноида и единичные

петрификаты в межворсинчатом пространстве, крупноочаговые слияния ворсин, умеренные компенсаторные изменения.

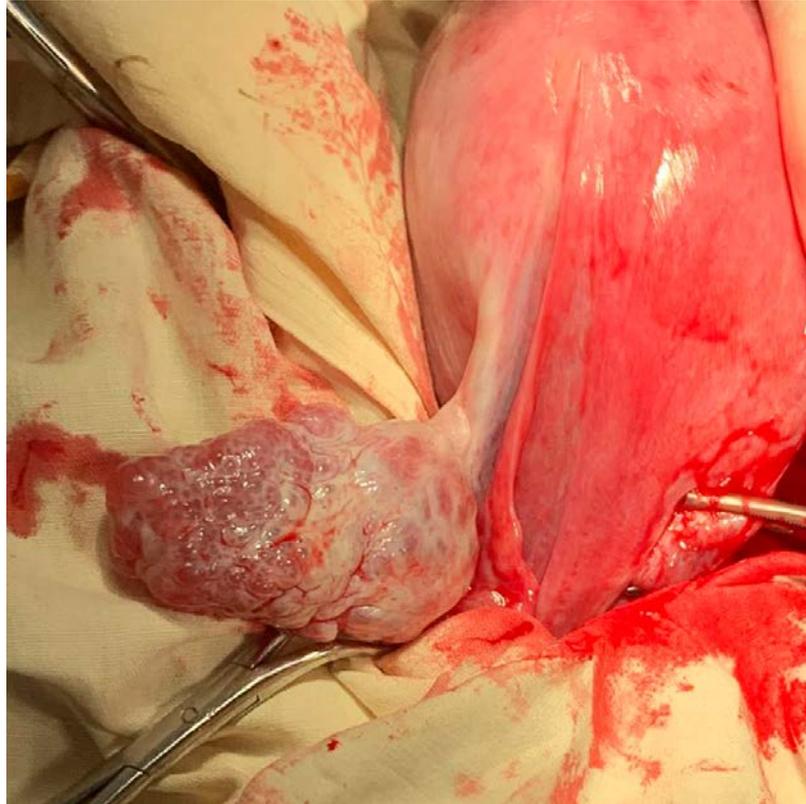


Рисунок 5.11 – Матка с правыми придатками

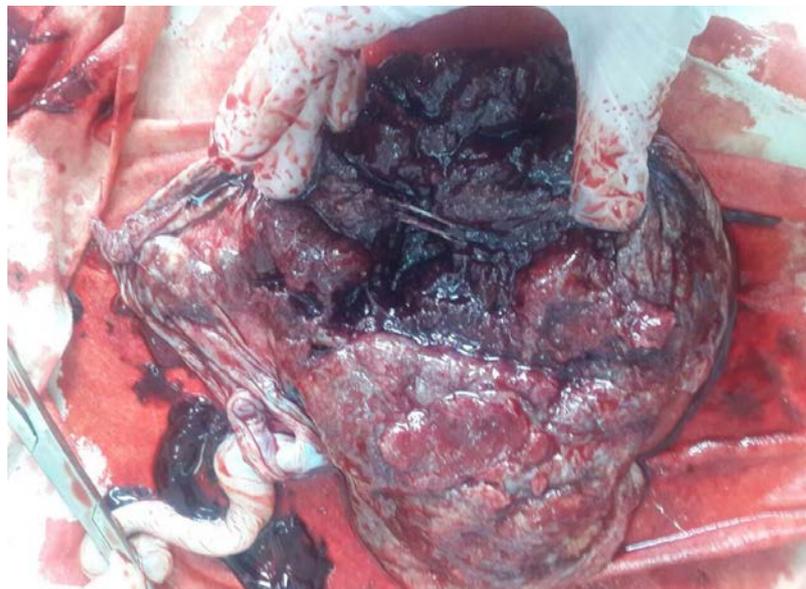


Рисунок 5.12 – Родильница Н., 37 лет. Генетическая тромбофилия (F I, F II, F V Leiden, F VII – в гетерозиготе). Роды преждевременные, патологические, кесарево сечение, инфаркт плаценты

Гистологическое исследование резецированной части яичников: в материале фрагменты ткани яичников с множественными крупными фолликулярными кистами с лютеинизацией theca interna, крупным регрессирующим желтым телом, единичными преморбидными фолликулами в корковом слое.

Послеоперационный период родильницы протекал без осложнений. В контроле гемостазиологических показателей было зарегистрировано увеличение уровня Д-димера до 3,104 нг/мл (норма – до 0,442 нг/мл), активность АТ III – 85 % (норма 80–120 %). Пациентке рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию в течение шести недель после родов – НМГ в дозе 0,8 мл в сутки 2 недели после операции под контролем вышеупомянутых показателей, затем дозу снизить до 0,4 мл и применять еще в течение 4 недель с учетом того, что пациентка входит в группу высокого риска по развитию ВТЭО. Продолжать прием фемибиона, эутирокса – до 6 недель после родов.

На 4-е сутки ребенок переведен из отделения реанимации новорожденных в отделение неонатального наблюдения и лечения новорожденных. Ребенку методом ПЦР по буккальному соскобу проведено генетическое исследование системы гемостаза, в результате чего выявлена аналогичная матери мультигенная тромбофилия (F I, F II, F V Leiden, F VII – в гетерозиготе) (Рисунок 5.13).

Родильница на 5-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии переведена с рекомендациями к ребенку в отделение неонатального наблюдения и лечения новорожденных.

На 14-е сутки выписана из центра в удовлетворительном состоянии, с живым ребенком массой 2300,0 г. Д-димер при выписке составил 654 нг/мл, АТ III – 95 %. Рекомендовано: снизить дозу НМГ до 0,4 мл/сут. и продолжить лечение в течение 6 недель после родов.

Показатель	Значение	Единица измерения	Норма
ПЦР-исследования			
ПЦР-генетика			
Тромбофилия (мутация по 8 генам, риск развития тромбозов и кровотечений), буккальный соскоб			
F2-протромбин (фактор II свертывания крови. Полиморфизм F2: 20210 G>A)	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии)	Повышение уровня протромбина в плазме на 30%. Повышена вероятность невынашивания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты; венозные тромбозы; ишемический инсульт, увеличение риска развития тромбозомболии в 3 раза.	
F5 (фактор V свертывания крови. Полиморфизм F5: 1691 G>A)	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии)	Резистентность к активированному протеину C., Повышена вероятность тромбоза вен нижних конечностей, ТЭЛА, тромбоза церебральных сосудов и ишемический инсульт; артериальные тромбозы в молодом возрасте. При приеме гормональных контрацептивов риск тромбозов повышается в 6-9 раз.	
F7 (фактор VII свертывания крови. Полиморфизм F5: 10976 G>A)	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии)	Понижение уровня фактора VII в крови на 30%. Возможно 2-х кратное снижение риска инфаркта миокарда. У новорожденных геморрагический диатез, кровотечение из пупочной ранки, слизистой оболочки носа, желудочно-кишечного тракта.	
F13A1 (фактор XIII свертывания крови. Полиморфизм F13A1: 9 G>T)	G/G (мутация не выявлена)		
FGB-фибриноген (фактор I свертывания крови). Полиморфизм FGB: -455 G>A	G/A (выявлена мутация в гетерозиготном состоянии)	Повышение уровня фибриногена в крови на 10-30%. Возможен повышенный в 2,6 раза риск инсульта с многоочаговостью поражений; повышена вероятность привычного невынашивания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода.	
ITGA2-α2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену). Полиморфизм ITGA2: 807 C>T	C/C (мутация не выявлена)		
ITGB3-β интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена). Полиморфизм ITGB3: 1565 T>C	T/T (мутация не выявлена)		
Серпин 1(PAI-1) (антагонист тканевого активатора плазминогена). Полиморфизм PAI-1: -675 5G>4G	5G/5G (мутация не выявлена)		



Рисунок 5.13 – Результаты генетического исследования системы гемостаза у ребенка родильницы Н.

Комментарии

1. В данном случае мы наблюдали гестационные и перинатальные осложнения, которые явились показанием для досрочного родоразрешения. При этом показатели Д-димера, АТ III и других показателей коагулограммы

на фоне проводимой терапии (НМГ и антиагреганты) находились в пределах допустимой нормы для данного срока гестации.

2. Пациенткам, имеющим в анамнезе ранние потери беременности, отягощенный семейный сосудисто-тромботический анамнез, наличие мультигенной тромбофилии, включающей мутацию 2 наиболее тромбогенных факторов (F II и F V Leiden в гетерозиготе) в сочетании с полиморфизмом генов фолатного цикла показана прегравидарная подготовка за 2 месяца до зачатия и коррекция гемостаза в эмбриональном периоде. Этот период сопровождается гиперагрегационным синдромом, формированием сосудисто-плацентарных нарушений с момента инвазии трофобласта (нетромботические осложнения генетической тромбофилии высокого риска).

Диагностических критериев ранних нетромботических нарушений в настоящее время не существует. В нашем случае пациентке не проводилась прегравидарная подготовка, профилактика в эмбриональном периоде препаратами НМГ также не назначалась, а они являются базовыми для предупреждения возникновения нетромботических эффектов при тромбофилии «высокого риска». Низкомолекулярные гепарины и антиагреганты назначались в связи с повышением агрегационной функции тромбоцитов с конца II триместра. Однако необходимо было как можно раньше начать введение антикоагулянтов и антиагрегантов, поскольку пациентка входила в группу высокого риска по развитию гестационных и перинатальных осложнений, что подтвердилось в дальнейшем.

3. В описанном клиническом случае имелась сопутствующая патология – развитие кисты левого яичника, которая осложнилась перфорацией, развитием болевого синдрома и локальным раздражением брюшины. При проведении антибактериальной, дезинтоксикационной, антикоагулянтной терапии удалось консервативно справиться с осложнениями и пролонгировать беременность до 35 недель.

4. В связи с развитием дистресса плода произведено ургентное родоразрешение. Ребенок – девочка массой 1 750,0 г, с наличием ЗРП и дыхательными расстройствами получала лечение в отделении реанимации

и отделении неонатального наблюдения и лечения новорожденных. После рождения обследована на наличие генетической тромбофилии. Полученные результаты исследования полностью совпали с обнаруженной у ее матери мультигенной генетической тромбофилией, что согласуется с литературными данными о том, что в 86 % имеется совпадение маркеров тромбофилии матери и ребенка. После реабилитации в отделении неонатального наблюдения и лечения новорожденных, выписана в удовлетворительном состоянии. Масса ребенка при выписке составила 2 300,0 г.

Клинический пример 2

Представлен разбор случая патологической беременности, осложнившейся массивным коагулопатическим кровотечением во время операции кесарево сечение, развитием тромбоэмболии сосудов легких, головного мозга, крупных венозных сосудов (нижней полой вены), а также полиорганной недостаточностью на фоне молекулярно-генетической тромбофилии. Проведен анализ медицинской документации (история родов, обменная карта из женской консультации по месту жительства, медицинская карта амбулаторного больного, выписка из нейрохирургического отделения с данными обследования и лечения) пациентки Ц., которая поступила в Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства МЗ ДНР (ДРЦОМД) из городского родильного дома, где 2 недели назад была родоразрешена путем операции кесарево сечение, осложнившейся массивным коагулопатическим кровотечением с последующей экстирпацией матки, поскольку, несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние родильницы не улучшилось.

При поступлении в отделение интенсивной терапии ДРЦОМД было проведено всестороннее обследование: общеклинические анализы крови, мочи; биохимический анализ крови; коагулограмма первого и второго этапа с определением Д-димера, активности АТ III, резистентности к протеину С; F V L; волчаночный антикоагулянт; определение полиморфизмов генов тромбофилии и фолатного цикла методом ДНК; определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови; гормоны щитовидной железы ТТГ и Т4 своб. иммуноферментным методом.

Функциональные методы исследования: КТ и МРТ головного мозга; тотальная церебральная ангиография; лево- и правосторонняя коратидная ангиография; УЗДГ сосудов головы и шеи; КТ головного мозга с ангиографией сосудов шеи и головного мозга; УЗДГ сосудов ног и брюшной полости (нижней полой вены); рентгенография и МРТ легких. Молекулярно-генетические исследования проведены в молекулярно-генетическом отделе лабораторно-диагностического отделения Республиканского специализированного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики МЗ ДНР.

Общее состояние пациентки при поступлении тяжелое: жалобы на незначительную слабость, головокружение при смене положения тела, непродуктивный кашель, усиливающийся в горизонтальном положении; периодические синкопальные приступы. Вышеприведенные жалобы появились через 7 дней после родоразрешения. За медицинской помощью пациентка обратилась в больницу по месту жительства, откуда была переведена в ДРЦОМД.

Гинекологический анамнез. Менструации с 15 лет по 5 дней через 30–60–180 дней, нерегулярные, НМЦ в течение 10 лет, проводилась гормональная коррекция. Обследовалась по месту жительства, выставлен диагноз СПКЯ. В 2004 г. – лапароскопия, клиновидная резекция яичников; в 2007 г. обнаружена эрозия шейки матки, лечение не было проведено.

Акушерский анамнез. I беременность: самопроизвольный аборт в сроке 8–9 недель с последующим выскабливанием полости матки, осложнений в послеоперационном периоде не было. II беременность: роды срочные, нормальные, родилась девочка, вес при рождении 4000,0 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. III беременность: самопроизвольный аборт в сроке 4–5 недель, проведено выскабливание полости матки, послеабортный период протекал без осложнений. IV беременность: роды преждевременные, патологические в сроке 36 нед., осложнились послеродовым кровотечением, проведена трансфузия свежзамороженной плазмы (СЗП), без осложнений, родилась девочка весом 2600,0 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. V беременность: роды срочные, нормальные, родилась девочка весом 2700,0 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

VI беременность: роды срочные, нормальные, родилась девочка весом 3600,0 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. VII беременность: роды срочные, нормальные, родилась девочка весом 3750,0 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

В 2014 г. перенесла геморрагический инсульт, проводилось консервативное лечение в нейрохирургическом отделении. Выписана в удовлетворительном состоянии и вскоре наступила VIII беременность.

VIII беременность: роды срочные, патологические, кесарево сечение, родился мальчик весом 3400,0 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Показания к оперативному родоразрешению: организовавшаяся внутримозговая гематома параселлярной области слева в стадии обратного развития, образование мягких тканей правой теменной области. В связи с интраоперационным гипотоническим кровотечением с развитием ДВС-синдрома была проведена экстирпация матки с правыми придатками, кровопотеря – 1800 мл, восполнена СЗП, альбумином, эритроцитной массой и кристаллоидами.

Анамнез основного заболевания. Через 2 недели после предыдущих родов, на фоне полного благополучия, вне беременности появилась сильная головная боль, нарушение зрения и потеря сознания (дважды) с последующей рвотой, в связи с чем, после дообследования на рентгеновской КТ выявлены признаки объемного образования основания височной доли слева (менингиома?); экзофитное образование (хондрома? менингиома?) наружной поверхности теменной кости справа. Была направлена в нейрохирургическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

После перенесенного инсульта до наступления настоящей беременности пациентке проведено комплексное обследование в Донецком диагностическом центре (ДДЦ).

Комплексное обследование

Заключение МРТ. Объемный процесс глубинных отделов левого полушария головного мозга, с большей вероятностью, возможно, обусловлен наличием тромбированной аневризмы с частичным разрывом? Новообразование с кровоизлиянием менее вероятно. Единичные мелкие очаги в головном мозге

имеют сосудистый (дисциркуляторный?) генез. Расширение тел боковых желудочков мозга. Образование мягких тканей правой лобной области – атерома (фиброма?).

Тотальная церебральная ангиография, лево- и правосторонняя каротидная ротационная ангиография: данных за функционирующую аневризму, артериовенозную мальформацию на момент исследования не получено; ангиографические признаки объемного образования, воздействующего на дистальный отдел левой внутренней сонной артерии (ВСА) смещен латерально, левая передняя хориоидальная артерия оттеснена кверху, левая задняя мозговая артерия (ЗМА) оттеснена кверху.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга, заключение: параселлярное объемное образование без признаков патологической васкуляризации; образование мягких тканей головы.

УЗДГ сосудов шеи: эхографических признаков поражения брахиоцефальных артерий не выявлено.

КТ головного мозга с КТ-ангиографией сосудов шеи и головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием.

Заключение нейрохирурга. Диагноз основной: параселлярное объемное образование головного мозга слева. **Диагноз сопутствующий:** образование мягких тканей правой теменной области. Больной показано проведение операции по удалению объемного образования. В настоящее время больная и ее родственники от проведения оперативного лечения воздерживаются. Проведена консервативная терапия. Выписана из отделения.

В последующем на фоне VIII беременности, в сроке 15 нед. проведено **МРТ-исследование в динамике:** единичные мелкоочаговые изменения лобных долей имеют сосудистый генез. Умеренное расширение тел боковых желудочков. Объемное образование мягких тканей головы справа.

Повторно консультирована нейрохирургом: учитывая данные МРТ головного мозга, КТ, проведенные месяц назад, имевшуюся неврологическую симптоматику, у больной, вероятнее всего, имеет место организовавшаяся

внутричерепная гематома параселлярной области слева в стадии обратного развития. Рекомендовано: пролонгирование беременности, исключение потужного периода родов; провести МРТ и МР-ангиографию сосудов головного мозга и шеи за 1 месяц до предполагаемой даты родов.

Накануне родоразрешения проведена МРТ. Заключение невролога: организованная гематома параселлярной области слева в стадии обратного развития; образование мягких тканей правой теменной области. Рекомендовано родоразрешение путем операции кесарево сечение.

Из анамнеза. Пациентка перенесла следующие оперативные вмешательства: аппендэктомия; лапароскопия (2-сторонняя клиновидная резекция яичников); кесарево сечение. По поводу кровотечения в родах была проведена гемотрансфузия и переливание СЗП, осложнений после трансфузии не было. Перенесла закрытую черепно-мозговую травму. Аллергологический анамнез: контактный дерматит в виде кожной сыпи (аллергия на бытовую химию), аллергия на пух, пыль. Детские инфекции: корь, частые обострения хронического тонзиллита. Хроническая герпес-вирусная инфекция II типа, обострение 2–3 раза в год, последнее обострение – во время беременности в 30 нед., лечение не проводилось.

При поступлении в отделение интенсивной терапии ДРЦОМД проведена **МРТ головного мозга с ангиографией.**

Заключение нейрохирурга: в настоящее время в стационарном лечении в нейрохирургическом отделении не нуждается. Даны рекомендации по консервативной терапии и методу родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Заключение окулиста: патологии не выявлено.

Заключение кардиолога: имеющиеся кардиальные проявления (тахикардия, изменения на ЭКГ, повышение тропонина) более вероятно являются вторичными по отношению к неврологическим нарушениям. Рекомендовано: продолжить фраксипарин 0,6 мл/сутки, кораксан, ЭКГ ежедневно, анализ крови на уровень тропонина повторить через неделю, продолжить наблюдение в клинике.

Рентгенография органов грудной клетки: нельзя исключить кардиомиопатию, сердце расширено в поперечнике за счет левых отделов, талия сердца сглажена.

При эхокардиографии обнаружены признаки легочной гипертензии (тромбоэмболия легочной артерии?).

Проведена СКТ. Заключение: изменения субплевральных отделов нижней доли правого легкого могут иметь воспалительный характер, в том числе не исключена инфаркт-пневмония.

Доплерометрия сосудов брюшной полости и нижних конечностей в ДДЦ: выявлен тромб нижней полой вены размером 19×12 мм, интимно связан с эндотелием сосудов (Рисунок 5.14).



Рисунок 5.14 – На снимке в абдоминальном отделе нижней полой вены определяется пристеночный тромб 19×12 мм (обозначен стрелкой)

Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. В надлобковой области послеоперационный рубец, зажил первичным натяжением, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Синдром Пастернацкого отрицательный с 2 сторон. Перистальтика выслушивается во всех отделах. Мочеотделение контролируется, диурез самостоятельный, адекватный – 1100,0 мл/сутки. Выделения слизистые, умеренные. Стул не нарушен.

В общем анализе крови: эр. – 3,84 Т/л; Hb – 104 г/л; Ht – 33%; тр. – 258 Г/л; лейкоциты – 10,0 Г/л; э. – 1%; п. – 4 %; с. – 72 %; л. – 17 %; м. – 6 %; СОЭ – 38 мм/час, свертываемость 2' 30"– 3' 50".

В биохимическом анализе крови: общий белок – 57 г/л; мочевины – 2,6 ммоль/л; креатинин – 75,3 мкмоль/л; билирубин общий – 10,5 мкмоль/л; билирубин прямой – 1,5 мкмоль/л; билирубин не прямой – 9,0 мкмоль/л; АЛТ – 18,3 Е/л; АСТ – 18,2 Е/л; глюкоза – 3,6 мкмоль/л.

В коагулограмме: ПВ – 20"; ТВ – 15"; ПТИ – 83%; фибриноген – 4,4 г/л; АЧТВ – 45 сек; РФМК – 6,5 мг%; МНО – 1,07; АТ III – 89 %; волчаночный антикоагулянт – 0,8 (отриц.); антифосфолипидные и антикардиолипидные антитела в пределах нормы; Д-димер – 1625 нг/мл ($N \leq 442$ нг/мл); агрегация тромбоцитов – отмечена гиперагрегация тромбоцитов; гомоцистеин – 28 мкмоль/л.

Генетическое исследование. Из 4 генов, контролирующих фолатный обмен, выявлено 3 гена с полиморфизмом. Ген 677 С>Т (Ala222Val) в гетерозиготном состоянии; ген MTHFR 1298 А>С (Glu429Ala) в гетерозиготном состоянии. Ген метионин-синтазы редуктазы (MTRR) 66А>G (Ile22Met) в гомозиготном состоянии. Мутация MTHFR 677 выявлена в гетерозиготном состоянии (Таблица 5.7). Из 8 генов, контролирующих плазменное и тромбоцитарное звенья гемостаза, выявлено 4 гена с полиморфизмом, один из которых – ген тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2 807С>Т в гомозиготном состоянии. F V L, F I и F VII – в гетерозиготном состоянии.

По данным Макацария А. Д., сочетание одного из генов фолатного обмена и F V L повышает риск развития тромбоза в 5–6 раз [10]. В рассматриваемом случае эти данные подтверждаются двумя эпизодами распространенного тромбоза (сосуды головного мозга, сосуды легких и нижней полой вены) на фоне беременности, которая усиливает агрессивность влияния полиморфных генов на прокоагулянтное звено гемостаза.

Таблица 5.7 – Результаты генетического обследования пациентки Ц.

Ген / Полиморфизм	Аллель		Генотип	Комментарии
	нейтр.	риска		
Ген метилентетрагидро- фолатредуктазы (MTHFR) 677 C>T (Ala222Val)	C	T	C/T	Аллель риска 677Т гена MTHFR в гетерозиготном состоянии
Ген метилентетрагидро- фолатредуктазы-2 (MTHFR) 1298 A>C (Glu429Ala)	A	C	A/C	Аллель риска 1298С гена MTHFR в гетерозиготном состоянии
Ген метионин-синтазы редуктазы (MTRR) 66A>G (Ile22Met)	A	G	G/G	Аллель риска 66G гена MTRR в гомозиготном состоянии
Ген метионин-синтазы (MTR) 2756 A>G (Asp919Gly)	A	G	A/A	Изменений в генотипе пациента не выявлено
Ген фибриногена FGB -455G>A	G	A	G/A	Аллель риска -455А гена FGB в гетерозиготном состоянии
Ген фактора свертывания крови F2 (протромбина) 20210 G > A	G	A	G/G	Изменений в генотипе пациента не выявлено
Ген фактора свертывания крови F5 1691 G > A (Arg506Gln)	G	A	G/A	Аллель риска 1691А гена F5 в гетерозиготном состоянии
Ген фактора свертывания крови F7 10976G>A (Arg353Gln)	G	A	G/A	Аллель риска 10976А гена F7 в гетерозиготном состоянии
Ген тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2 807C>T	C	T	T/T	Аллель риска 807Т гена ITGA2 в гомозиготном состоянии
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 15657T>C (Leu33Pro)	T	C	T/T	Изменений в генотипе пациента не выявлено
Ген тканевого активатора плазминогена SERPINE 1 (PAI-1) -675 5G>4G	5G	4G	5G/5G	Изменений в генотипе пациента не выявлено
Инсерция / делеция Alu-элемента в гене ACE	I	D	I/I	Изменений в генотипе пациента не выявлено

Диагноз основной. Послеродовой период, 22-е сутки (роды VI срочные патологические, кесарево сечение, гипотоническое кровотечение), за время операции простая экстирпация матки с правым придатком и левой маточной трубы. Дисциркуляторно-дисметаболическая энцефалопатия с рассеянной симптоматикой в виде пирамидной недостаточности больше справа на фоне образования парасселлярной области слева. Синкопальные кризы. Генетическая тромбофилия по 4 факторам – F I (гетерозигота), F V L (гетерозигота), F VII (гетерозигота), ITGA2 (ген тромбоцитарного рецептора к коллагену в гомозиготе), осложнившаяся тромбозом нижней полой вены, массивным кровотечением в послеродовом периоде.

Осложнения. Тромбоз нижней полой вены. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, рецидивирующая, с развитием эпизода гипотензии и посттромбоэмболической легочной гипертензией умеренной выраженности (давление в легочной артерии 45 мм рт. ст.), с умеренной дилатацией правых отделов сердца. Средний уровень сердечно-сосудистого риска.

Диагноз сопутствующий. Анемия легкой степени. Хроническая герпес-вирусная инфекция II типа. Полип желчного пузыря. Мультигенная наследственная тромбофилия с высоким риском ВТЭО.

Выписка. На 18-е сутки после поступления родильница выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение и лечение акушера-гинеколога, кардиолога, ангиохирурга, нейрохирурга по месту жительства.

Комментарий

В рассматриваемом случае в анамнезе пациентки имели место 2 самопроизвольных аборта в 8–9 и в 4–5 нед. беременности, одни преждевременные и одни срочные роды осложнились ранним послеродовым кровотечением (в последних родах – массивное кровотечение с развитием ДВС-синдрома и радикальной операцией: экстирпация матки). При таком акушерском анамнезе пациентку необходимо было обследовать на генетическую тромбофилию после 2-го самоаборта, что не было сделано.

У пациентки также был зарегистрирован патологический сосудисто-тромботический анамнез. Через две недели после пятых родов диагностировали геморрагический инсульт с наличием гематомы. Наличие акушерских осложнений и ВТЭО в анамнезе являются показаниями для генетического обследования, определения уровня гомоцистеина и антифосфолипидных антител. Ввиду отсутствия данного обследования и учитывая репродуктивные планы пациентки, ей необходимо было провести прегравидарную адекватную подготовку и профилактику осложнений при последующей беременности.

Таким образом, анализ представленных клинических случаев показывает, что с целью профилактики гестационных осложнений и острых сосудистых нарушений вследствие активации тромботического и сосудисто-тромботического звеньев гемостаза, женщин с генетической тромбофилией необходимо ставить на диспансерный учет в женской консультации, проводить им догестационную реабилитационную терапию, продолжая ее во время беременности и после родов, где базовыми лечебными препаратами являются антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, в частности).

Невзирая на то, что доступные литературные источники, указывающие на подобные исследования, ограничены, обследования на некритериальные гены официально не включены в скрининг на тромбофилию, проведенное нами исследование позволяет сделать вывод об улучшении перинатальных исходов в результате применения НМГ в профилактической дозе в комплексном лечении женщин с неблагоприятным акушерским анамнезом и выявленной критериальной и некритериальной тромбофилией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенеза и профилактика множества акушерских осложнений играют важную роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В структуре материнской заболеваемости преэклампсия и невынашивание беременности различного срока гестации являются наиболее частыми осложнениями, создающими в то же время неблагоприятный фон развития других опасных для жизни матери и плода осложнений, таких, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивные кровотечения, антенатальная гибель плода, тромбозы и тромбоэмболии.

Этиологические факторы большинства фетальных потерь остаются неизвестными и характеризуются как идиопатические. Изучение этих факторов и механизма их действия определяет выбор лечения пациенток с необъяснимыми репродуктивными потерями и неблагоприятным течением и исходом беременности.

В настоящее время структура причин синдрома потери плода претерпела значительные изменения. Ранее традиционно считалось, что в качестве причин привычного невынашивания были хромосомные, эндокринные, инфекционные, иммунные и анатомические факторы. В последние годы в отдельную группу причин выделяются нарушения в системе гемостаза, как приобретенные, так и наследственные.

Тромбофилия определяется как предрасположенность к тромбозу, возникающая в результате генетического дефекта. Впервые понятие «тромбофилия» было употреблено в 1937 году, когда Найгаард и Браун описали неожиданную окклюзию сосудов [119]. Спустя почти два десятилетия Джорданом и Нандорфом проведено исследование наследственной тромбофилии, а в 1995 году была опубликована первая статья о связи тромбофилии и повторных спонтанных аборт [50].

Научный и практический интерес представляет изучение особенностей генеративной функции, течение беременности и родов, а также состояние плода

и новорожденного у пациенток этой группы. Часто манифестация заболевания в виде тромбоемболических осложнений случается как раз во время беременности. Это связано с тем, что физиологическая беременность сопровождается состоянием гиперкоагуляции в связи с увеличением к сроку родов факторов свертывания крови почти на 200 % при одновременном снижении фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности. Кроме того, в III триместре скорость кровотока в нижних конечностях снижается из-за механической обструкции беременной маткой венозного оттока, снижается также и тонус венозной стенки. Это создает дополнительные условия для развития тромбоза на фоне генетической, приобретенной или сочетанной формы тромбофилии [41].

Вероятность возникновения тромботического эпизода возрастает при наличии нескольких факторов риска, таких, как отягощенный сосудисто-тромботический анамнез у родственников I линии родства, коморбидные заболевания (хронические вирусно-бактериальные, системные аутоиммунные, эндокринные заболевания, гипертоническая болезнь), ожирение, прием оральных контрацептивов. Скрытая тромбофилия при беременности и наличии факторов риска реализуется через возникновение ВТЭО и гестационных и перинатальных осложнений.

Существует патофизиологическая связь между тромбофилиями в целом и осложнениями беременности. Процессы нарушения имплантации, вызванные недостаточной инвазивностью трофобласта во время ангиогенеза кровеносных сосудов плаценты, усиленным апоптозом трофобласта и коагуляцией в межворсинчатом пространстве развиваются по мере прогрессирования беременности [24; 27; 34; 35; 95; 96] и, вне зависимости от типа тромбофилии, протекают по одинаковому сценарию. Однако до сих пор остается необъяснимым, почему у некоторых женщин с определенным типом тромбофилии возникают осложнения беременности, в то время, как у других с тем же типом тромбофилии их нет, т. е. нет перехода генотипа в фенотип.

Кроме того, остается неизвестной причина, по которой у одной и той же женщины могут быть нормально протекающие и патологические беременности.

Возможные объяснения этих ситуаций заключаются в наличии у одних дополнительных факторов риска (коморбидные заболевания, отягощенный сосудисто-тромботический анамнез), которые усиливают тромбофилию, а также в существовании дополнительных, «других» тромбофилий вместе с известными и изученными формами, обозначенными в руководствах, как критериальные, и рекомендованные для обследования. То есть, «другие» тромбофилии могут усилить воздействие существующих, оставаясь при этом не выявленными.

Установлено, что осложнения беременности возникают раньше и протекают более интенсивно у женщин с мультигенными формами тромбофилий [41; 47; 48; 55].

В настоящее время представлено небольшое количество исследований по вопросу скрининга некритериальных тромбофилий, а их результаты о неблагоприятном влиянии на течение и исход беременности носят противоречивый характер [7; 8; 98].

В связи с этим возникает необходимость проводить исследования по изучению некритериальных тромбофилий с целью поиска новых методов диагностики, профилактики и лечения для успешного завершения беременности.

В представленной работе было проведено обследование небеременных женщин Донецкого региона с репродуктивными планами, имеющих в анамнезе неблагоприятные исходы предыдущих беременностей, с целью определения у них частоты и структуры генетических нарушений.

На I этапе было проведено генетическое обследование гемостаза, фолатного цикла и уровня гомоцистеина у 394 женщин детородного возраста, имеющих в анамнезе акушерские и перинатальные осложнения. Из данной группы пациенток у 313 (79,4 %) женщин была выявлена генетическая тромбофилия. У женщин с выявленной тромбофилией регистрировалась

высокая частота осложнений беременности в анамнезе: ЗРП – 78,6 %, плацентарная недостаточность – 57,2 %, угроза невынашивания беременности – 55,0 %, преэклампсия средней и тяжелой степени – 48,6 %, синдром потери плода – 47,3 %, при этом в подавляющем большинстве случаев были сочетанные осложнения – 88,5 %.

В структуре гинекологических заболеваний регистрировали нарушение менструального цикла в 20,8 % случаев, преобладала недостаточность лютеиновой фазы. Острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза выявлены в 16,9 % случаев, из них каждый четвертый случай – хронический эндометрит, возможно, связанный с инвазивным вмешательством после самопроизвольного аборта.

Из экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались заболевания щитовидной железы (22,4 %), болезни сердечно-сосудистой системы (16,9 %), заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта (14,7 %).

На основании анализа репродуктивного анамнеза женщин с генетически подтвержденной тромбофилией установлено, что в 42,2 % случаев был отягощен семейный акушерский анамнез, а в 31,0 % – отягощен семейный сосудисто-тромботический анамнез.

Всем пациенткам проводили молекулярный анализ генетически обусловленных форм тромбофилии (8 генов), определяли генетический полиморфизм фолатного цикла (4 гена) и уровень гомоцистеина в плазме крови. Исследовали полиморфизмы фактора F V Leiden, протромбина G 20210, фибриногена (455 G/A), PAi-1, фактора VII, фактора XIII, гена GP Ia/IIa, гена GP IIb/IIIa, а также полиморфизмы генов фолатного цикла (MTHFR C 677, MTHFR 1298, MTR 2756, MTRR 66 A).

В результате обследования 313 пациенток было выявлено суммарно 1242 мутации указанных генов, которые встречались в различных комбинациях. У каждой женщины регистрировалось от 2 до 8 мутаций в генах, кодирующих факторы гемостаза, и до 4 мутаций в генах, кодирующих фолатный цикл.

Максимальное количество комбинаций полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла, зарегистрированных у одной женщины, было 8 из 12 возможных.

Гипергомоцистеинемия была выявлена у 65 (20,8 %) обследованных женщин: легкая степень – в 53 (16,9 %), средняя степень – в 12 (3,8 %) случаях, тяжелой степени не было зарегистрировано.

Таким образом, состояние тромбофилии, выявленное у 79,4 % женщин Донецкого региона, беременность у которых осложнилась синдромом потери плода, гестационными и перинатальными осложнениями, является одной из актуальных проблем, и представляет серьезный риск для исхода беременности.

Проведенный генетический скрининг гемостаза и клинико-статистический анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза женщин с неблагоприятным исходом беременности явился основанием для углубленного обследования беременных, обратившихся в наш центр.

На II этапе обследовано 277 беременных с осложненным акушерским анамнезом и генетической тромбофилией с целью изучения влияния критериальной и некритериальной тромбофилии на клинико-функциональные показатели, состояние гемостаза и исход настоящей беременности, а также состояние новорожденных.

Анализ соматического и репродуктивного здоровья 277 беременных с выявленной генетической тромбофилией показал, что акушерские осложнения в анамнезе у данных пациенток были представлены были представлены синдромом потери плода в 55,2 % случаев, преэклампсией средней и тяжелой степени – в 25,6 %, ЗРП – в 39,4 %, отслойкой нормально расположенной плаценты – в 16,6 %, структурными нарушениями в плаценте – в 20,2 %, рецидивирующей угрозой прерывания беременности различного срока – в 57,8 % случаев. При этом, у подавляющего большинства пациенток имели место сочетанные осложнения (73,3 % случаев).

Из экстрагенитальной патологии у каждой второй пациентки встречались заболевания щитовидной железы (52,7 %) и хронические заболевания ЛОР-органов (46,9 %), в каждом пятом случае – заболевания почек и мочевыводящих путей (22,0 %). Кроме того имелись указания на нейроциркуляторную дистонию (43,0 %), варикозную болезнь (20,1 %), тромботические эпизоды (13,7 %). Установлено, что у 40,8 % пациенток был отягощен семейный акушерский анамнез и у 34,3 % – семейный сосудисто-тромботический анамнез.

Обращает на себя внимание частота вирусных и бактериальных инфекций у данных пациенток. Так, хронический тонзиллит различной степени тяжести имел место почти у каждой второй из 277 пациенток (46,9 %), заболевания мочевыделительной системы – у каждой пятой пациентки (22,0 %). По мнению ряда исследователей многие возбудители хронических бактериальных инфекций (вирусы, эндотоксины) обладают тропизмом к эндотелию сосудов и приводят к развитию гиперкоагуляции и повреждению тканей. На фоне выявленной генетической тромбофилии эти коморбидные заболевания играют роль факторов риска, усиливая синергизм действия на систему гемостаза.

При анализе репродуктивной функции наиболее частым осложнением беременности была рецидивирующая угроза прерывания беременности (57,8 % случаев), СПП различного срока гестации (31,0 %), ЗРП (27,1 %), преэклампсия (25,6 %)/

Таким образом, данная группа пациенток характеризовалась крайне отягощенным акушерским и соматическим анамнезом.

В целом по изучаемой группе у 277 пациенток в составе мультигенных форм тромбофилии критериально значимые мутации (F II, F V L, гетерозиготная комбинация F II + F V L) были выявлены в 43,0 % случаев, а в 57,0 % случаев – критериально незначимые мутации (FGB, F VII, F XIII A1, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa и PAI-1 + гены фолатного цикла).

Некритериальные гены выбраны ввиду их влияния на различные звенья гемостаза (прокоагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное,

фибринолитическое), о функции которых можно судить и в дальнейшем контролировать по данным гемостазиограммы.

Так, мутация гена FGB способствует повышению уровня фибриногена в крови на 10–30 %, а также повышает риск привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности и дистресса плода. Мутация F VII снижает на 30 % уровень фактора VII в крови, вызывает у новорожденных геморрагический синдром. Полиморфизм F XIII оказывает влияние на формирование плаценты, участвует в сшивании фибрина, снижая чувствительность к фибринолизу, тем самым повышает гиперкоагуляцию, нарушает кровоток и микроциркуляцию, вследствие чего возрастает риск перинатальных и гестационных осложнений. Ген PAI-1 контролирует фибринолиз и играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а его повышенный уровень обуславливает формирование тромботического состояния, при этом повышаются риски ранних и поздних выкидышей, развития тяжелой преэклампсии и тромботических осложнений. Полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa повышают риск послеоперационных тромбозов, увеличивают адгезию и агрегацию тромбоцитов вследствие изменения свойств их рецепторов, способствует нарушению микроциркуляции в сосудах мелкого и среднего калибра, являются причиной фетоплацентарной дисфункции и осложнений со стороны плода.

Детализация сочетания критериальных и некритериальных вариантов генов тромбофилии и фолатного цикла с выявленными осложнениями беременности показала следующее. При СПП наличие F V L (4,9 %), F II (5,4 %) и PAI-1 (53,9 %) в сочетании с MTHFR 677 (36,7 %) и MTR (32,8 %). При преэклампсии несколько чаще регистрировались F V L (9,8 %) и F II (8,8 %), но преобладали PAI-1 (62,8 %), MTHFR 677 (43,1 %) и MTR (38,2 %), и добавился F XIII (39,2 %). У пациенток с ЗРП частота F V L (25,8 %) и F II (9,7 %) была еще выше, чем при вышеописанных осложнениях, но в большинстве случаев выявляли мутации F VII (61,3 %), MTR (58,1 %)

и MTHFR 1298 (54,8 %). При структурных изменениях в плаценте содержание F V L (20,9 %) и F II (11,6 %) при MTR (67,4 %), F XIII A1 (51,2 %) и MTHFR 677 (51,2 %), т. е. уровень критериальных генов регистрировался вдвое чаще. Но самая высокая их частота ассоциирована с сосудистыми нарушениями (F V L (30,0 %) и F II (25,6 %) в сочетании с MTHFR 677 (51,1 %), F XIII A1 (45,6 %) и GP IIb/IIIa (40,0 %)).

Усиление гиперкоагуляции за счет снижения активности фибринолиза способствовало более выраженным нарушениям кровотока и микроциркуляции, что приводило к гестационным и перинатальным осложнениям. Высокая частота встречаемости мутаций при сосудистых нарушениях определила возникновение и развитие сосудистых осложнений различной локализации, поскольку во время беременности физиологическая гиперкоагуляция накладывается на вызванные тромбофилией патологические изменения. При наличии F V L риск венозных тромбоэмболических осложнений возрастает в 5–6 раз, а при сочетании с F II – в 50–80 раз. При наличии мутаций F II и F V L создаются предпосылки для развития системной эндотелиопатии, микротромбоза, инфарктов плаценты, нарушений маточно-плацентарного кровотока [123; 137; 161].

У 277 беременных с выявленной генетической тромбофилией наблюдались такие осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии (3,3 %), острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (5,4 %), тромбоз глубоких вен (9,4 %). В числе сосудистых нарушений были выявлены структурные изменения в плаценте с развитием петрификатов и кальцификатов, отслойкой хориона или плаценты, тромбозом сосудов пуповины (15,5 %).

Степень активации прокоагулянтной системы зависит от наличия коморбидных заболеваний, таких как сахарный диабет (4,0 %), сердечно-сосудистые (58,5 %) и аутоиммунные заболевания (52,7 %), вирусно-бактериальные инфекции (46,9 %), а также наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза (34,3 %).

Но наиболее высокий риск тромбоза регистрировался при ассоциации факторов F V L и F II с полиморфизмом PAI-1, GP IIb/IIIa и FGB. Наряду с F V L белок тромбоцитарной мембраны гликопротеина III является связующим звеном, который способен связываться с фактором Виллебранда, фибриногеном и другими адгезивными факторами системы гемостаза и тем самым способствует внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов.

При обследовании 277 беременных описываемые мутации встречались в различных комбинациях. Так, на каждую из 204 пациенток с СПП приходились в среднем мутации 4,9 генов плазменно-тромбоцитарного звена и 1,2 – фолатного цикла. На каждую из 102 беременных с преэклампсией – мутации 2,1 генов плазменно-тромбоцитарного звена и 1,4 – фолатного звена. У 31 пациентки с ЗРП – мутации соответственно 2,1 и 1,8 генов плазменно-тромбоцитарного и фолатного цикла. У 43 беременных с выявленными структурными изменениями в плаценте – мутации соответственно 2,4 и 2,1 генов плазменно-тромбоцитарного и фолатного цикла. Эти усредненные показатели свидетельствуют о преимущественном сочетании полиморфизмов генов плазменных и тромбоцитарных факторов, которое приводит к усиленному гиперкоагуляционному эффекту.

В подтверждение вышесказанному, мультигенные тромбофилии в целом выявляются гораздо чаще, чем при оценке F V L и G 20210 A (в том числе при их гетерозиготном сочетании).

Согласно полученным нами данным, роль мультигенных тромбофилий заключается в синергизме их влияния на систему гемостаза с появлением акушерских и перинатальных осложнений, которые регистрируются гораздо чаще (87,9 %).

Наиболее хорошо изученными являются тромбогенные мутации F V L и G 20210 A – они считаются традиционными (т. н. критериальными). Критерии были предложены в 2012 г. Американским обществом репродуктивной медицины и приняты в существующей практике. Однако и при других типах тромбофилии патологическая гиперкоагуляция, тромботические эффекты

и гестационные осложнения могут встречаться, и гораздо чаще, но при этом не включены в обязательный скрининг обследования у женщин с неблагоприятным исходом беременности. Их влияние на развитие осложнений беременности считается спорным, а исследования, которые посвящены вопросам некритериальной тромбофилии, в научной литературе встречаются не часто.

При наличии некритериальной тромбофилии при осложненном течении беременности не рекомендовано лечение низкомолекулярными гепаринами. В представленной работе изучено влияние критериальной и некритериальной тромбофилии на клинико-функциональные показатели, состояние гемостаза и исход настоящей беременности у 277 женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Путем стратификации по типу тромбофилии было сформировано две группы: в группу I КТ были включены 120 беременных с выявленными критериальными генами высокого риска (F V L – монозигота, F II – монозигота, F V L + F II – комплексная гетерозигота) и низкого риска (F V L – гетерозигота, F II – гетерозигота); в группу II НКТ включено 157 беременных с выявленными некритериальными генами, влияющими на различные звенья каскада свертывания крови (в гетеро- и гомозиготе FGB, F VII, F XIII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, PAI-1).

В предыдущей беременности наиболее значимыми осложнениями гестационного периода были угроза прерывания беременности в I триместре (35,0 % в группе I КТ и 21,0 % в группе II НКТ, $p > 0,05$), самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель (соответственно в 20,0 % и 17,8 % случаев, $p > 0,05$), дистресс плода (соответственно 21,7 % и 14,0 %, $p > 0,05$), преэклампсия средней и тяжелой степени (соответственно 34,2 % и 19,1 %, $p < 0,05$), антенатальная гибель плода (соответственно 15,8 5 и 9,6 %, $p > 0,05$). По данным анамнеза установлено, что и критериальная, и некритериальная тромбофилия оказывают одинаково неблагоприятное влияние на течение и исход беременности.

Процесс нарушения имплантации, недостаточная инвазия трофобласта связаны с нарушением прокоагулянтного звена гемостаза в межворсинчатом пространстве и развиваются независимо от типа тромбофилии.

Множественные некритериальные тромбофилии дают больший удельный вес осложнений беременности по сравнению с единичными. Кроме того, осложнения характеризуются более ранним началом и более интенсивным течением, а в случае наличия факторов риска (тромботический личный и семейный анамнез, хронические воспалительные заболевания, эндокринопатии, сердечно-сосудистая патология и др.) негативный эффект усиливается.

В связи с этим, профилактика и лечение этих осложнений подразумевает применение противотромботических препаратов, начиная с момента установления сердцебиения плода, во время беременности и в послеродовом периоде, предупреждая венозные тромбоэмболические осложнения.

С учетом анамнеза о неблагоприятном исходе предыдущей беременности и наличии высокого или среднего риска мутационного статуса пациенткам группы I КТ с 6–8-й недели настоящей беременности назначали НМГ в профилактической дозе. Беременным группы II НКТ с 12–14-й недели гестации также назначали НМГ в профилактической дозе, под контролем показателей гемостазиограммы.

С учетом того, что в динамике беременности концентрация Д-димера, как признанного лабораторного маркера тромбонемии, нарастает, было проведено динамическое исследование данного показателя у пациенток сравниваемых групп. Так, в сроке 6–8 нед. данный показатель у беременных групп I КТ и II НКТ не отличается от нормального показателя ($p > 0,05$), однако начиная со срока 12–14 нед. гестации, несмотря на профилактические дозы НМГ, в группе I КТ Д-димер имеет тенденцию к увеличению и статистически значимо отличается от значений в группе II НКТ и нормальных показателей ($p < 0,05$). Увеличение дозы НМГ с этих сроков гестации, а также контроль анализа крови

на активность фактора анти-Ха позволяет удерживать в пределах допустимых показателей значение Д-димера.

Активация свертывания крови способствует усилению фибринолиза. Во время беременности уровень плазминогена также увеличивается, причем статистически значимые отличия особенно выражены в группе I КТ, у беременных группы II НКТ его уровень приближается к верхней границе нормы показателей для срока 12–14 нед., а со срока 22–24 и 34–36 нед. беременности превышает физиологические параметры ($p < 0,05$).

Показатель антикоагулянтной активности АТ III в группе I КТ имеет тенденцию к снижению, и в сроке 34–36 недель составляет 86,0 %, тогда как в группе II НКТ он составляет 108,0 % (норма – 107,0 %).

Показатель активности тромбоцитов (агрегация тромбоцитов), несмотря на проводимую антиагрегантную терапию, имеет к концу беременности значительное повышение у беременных группы I КТ, имеющих высокий риск тромбоза (F V L в гомозиготе, F II в гомозиготе, двойная гетерозигота F V L и F II), тогда как в группе II НКТ данный показатель был в пределах нормы ($p > 0,05$).

В группе II НКТ профилактическую дозу антикоагулянтов назначали с 12–14 недель беременности. Однако с 22–24-й недели беременности доза НМГ была увеличена. Такое решение было продиктовано значимым повышением уровня плазминогена и снижением активности АТ III по сравнению с контролем, вследствие неблагоприятных комбинаций генов, контролирующих прокоагулянтные и фибринолитические звенья гемостаза – комбинации полиморфизма F GB (гомозигота), F XIII (гомозигота) с генами тромбоцитарных рецепторов (GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa) в сочетании с полиморфизмом PAI-1 (гомо- или гетерозигота). В соответствии с литературными данными уровень PAI-1 после 12–14-й недели увеличивается соответственно в 1,5 раза и в 5 раз на 22–24-й и 34–38-й неделях. Несмотря на существующее мнение, что носительство полиморфизма гена PAI-1 не играет существенной роли в нарушении гемостаза и не требует дополнительной

коррекции, мы считаем, что у беременных с некритериальной тромбофилией назначение НМГ является этиологически обусловленной профилактикой гестационных и перинатальных осложнений.

Анализ исходов течения настоящей беременности и родов у женщин с различными типами тромбофилии на фоне приема НМГ показал следующее. До 22 недель беременность прервалась у 10,0 % женщин группы I КТ, в группе II НКТ – в 2,6 раза реже (у 3,8 %, $p < 0,05$), преждевременные роды жизнеспособными новорожденными зарегистрированы в 20,8 % и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$), внутриутробная гибель плода имела место только у 2 (1,7 %) женщин с высокотромботическим риском (F V L и F II – оба в гомозиготе) в группе I КТ, в группе II НКТ таких случаев не было.

Осложнения в процессе гестации регистрировались у пациенток обеих групп, но существенно чаще – при критериальной тромбофилии. Так, преждевременная отслойка плаценты в группе I КТ была в 15,0 % случаев, а в группе II НКТ в 3,2 % ($p < 0,05$), преэклампсия различной степени тяжести соответственно в 20,8 % и в 3,2 % случаев ($p < 0,05$), что при тяжелой форме явилось показанием для досрочного родоразрешения, при этом родились жизнеспособные дети. Задержка роста плода и дистресс плода достоверно чаще регистрировались в группе с критериальной тромбофилией (по сравнению с некритериальной тромбофилией соответственно в 3 и в 4 раза, $p < 0,05$).

Таким образом, по результатам данного этапа исследования установлено, что среди женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности и установленной генетической тромбофилией распространенность критериальной тромбофилии составляет 43,3 %, а некритериальной – 56,7 %. При этом ни характер и частота осложнений течения беременности, ни исход родов не зависят от типа тромбофилии, и требуют включения НМГ в комплексную схему лечения и профилактики

Нами установлено, что применение НМГ у женщин с некритериальной тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе способствовало значительному улучшению перинатальных исходов (96,2 % родов

жизнеспособными новорожденными) по сравнению с пациентками с некритериальной тромбофилией, которые не получали дополнительно антикоагулянтную терапию (88,5 %, $p < 0,05$).

Среди других осложнений течения беременности у женщин с некритериальной тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе стоит отметить снижение самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель с 10,3 % до 3,8 % ($p < 0,05$), структурных изменений в плаценте с 21,8 % до 12,1 % ($p < 0,05$), дистресса плода с 10,3 % до 3,8 % ($p < 0,05$), ЗРП I и II степени с 32,1 % до 15,3 % ($p < 0,05$) в результате применения НМГ.

Генетическое обследование с выявлением мутаций генов, контролирующих гемостаз и фолатный цикл при различных осложнениях гестационного периода, а также установление вариантов комбинаций различных генов позволило идентифицировать тромбофилию как результат снижения естественной противотромботической защиты, активации тромботических механизмов, или сочетания этих факторов, которая при этом может проявляться нетромботическими эффектами, вызывая акушерские и перинатальные осложнения.

На текущем этапе исследования была обоснована необходимость скрининга некритериальных генов тромбофилии, не включенных в официальные рекомендации, у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе, в связи с широким распространением некритериальной тромбофилии (56,7 %). Полученный эффект от включения НМГ в комплекс терапии диктует необходимость включения данного препарата в официальные рекомендации, поскольку и критериальная, и некритериальная тромбофилии оказывают равное влияние на течение и исход беременности.

Разработанный на основе наших исследований алгоритм ведения женщин с генетической тромбофилией позволил снизить риск развития таких осложнений беременности, как самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель в 2 раза при критериальной тромбофилии и в 2,7 раза при некритериальной ее форме ($p < 0,05$), задержка роста плода соответственно

в 1,4 раза и в 2,1 раза ($p < 0,05$), а при некритериальной тромбофилии – структурных изменений в плаценте в 1,8 раза ($p < 0,05$), дистресса плода в 2,7 раза ($p < 0,05$).

Выводы

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и предложено решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства – снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, который позволил снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с генетической тромбофилией.

1. Установлено, что частота встречаемости мультигенных форм генетической тромбофилии у женщин Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом (синдром потери плода, задержка роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) составляет 79,4 %. Отягощенный семейно-тромботический анамнез и отягощенный акушерский анамнез составляют 42,2 % и 30,9 % соответственно.

2. Установлено, что наиболее частыми осложнениями гестационного периода у беременных с генетической тромбофилией являются: синдром потери плода различного срока гестации – 73,7 %, угроза прерывания беременности – 50,2 %, преэклампсия различной степени тяжести – 36,8 %, изменение эхоструктуры плаценты – 15,5 %, задержка роста плода – 11,2 %.

3. Доказано, что у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе и генетической тромбофилией наиболее частым неблагоприятным сочетанием в составе мультигенной тромбофилии являются:

- при синдроме потери плода – полиморфизм гена PAI-1 4G/4G (53,9%), мутация гена MTHFR C 677 (36,7 %) и GP Ia/IIa (30,4 %) и GP IIb/IIIa (24,5 %);
- при преэклампсии – сочетание полиморфизма гена PAI-1 4G/4G (62,8 %) и мутации MTHFR C 677 (43,1 %), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa (36,3 %), мутация F XIII (39,2 %);
- при синдроме задержки роста плода – F V L (25,8 %), F VII (61,3 %), MTHFR 1298 (54,8 %), MTR (58,1 %), MTHFR C 677 (38,7 %).
- при структурных изменениях в плаценте и наличии сосудистых нарушений – мутации генов F II (соответственно 11,6 % и 25,6 %), F V L (20,9 % и 30,0 %), F XIII (51,2 % и 45,6 %), MTHFR C 677 (51,2 % и 51,1 %), MTR (67,4 % и 33,3 %).

4. Выявлено, что у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе и генетической тромбофилией распространенность критериальной ее формы составляет 43 %, а некритериальной – 57 %. Показано значение экспрессии важнейших некритериальных генов, контролирующих фибринолиз (PAI-1), прокоагулянтное звено (FGB, F VII и F XIII) и функцию тромбоцитов (GP Ia/IIa и GP IIb/IIIa), которые дополнительно влияют на показатели гемостаза, увеличивая риск ВТЭО и развития осложнений гестации.

5. Доказано, что своевременно проведенное в рамках предложенного алгоритма обследование и реабилитация до и во время беременности, и после родов, где базовым является применение НМГ, позволило снизить риск развития осложнений при различных типах тромбофилии:

- самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель – в 2 раза ($p < 0,05$) при критериальной тромбофилии и в 2,7 раза при некритериальной ее форме ($p < 0,05$); задержка роста плода – соответственно в 1,4 и в 2,1 раза ($p < 0,05$), преэклампсия – соответственно в 1,6 и в 5 раз ($p < 0,05$);
- при критериальной тромбофилии показатель внутриутробной гибели плода снизился с 15,8 до 1,7 % ($p < 0,05$);

– при некритериальной тромбофилии снизились показатели частоты преждевременных родов с 24,8 % до 12,1 % ($p < 0,05$) и угрозы прерывания беременности с 50,3 % до 32,5 % ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом (потери беременности различного срока гестации, антенатальная гибель плода, среднетяжелые формы преэклампсии, тромбозэмболические эпизоды в анамнезе у женщины и ее родственников I линии родства) показано скрининговое обследование на наличие мультигенной тромбофилии (критериальной и некритериальной).

2. Взятие пациенток с выявленной тромбофилией на диспансерный учет и проведение лечебно-профилактических мероприятий по разработанному алгоритму, который включает 3 этапа оказания медицинской помощи.

3. I этап – обследование, прегравидарная подготовка и планирование беременности:

– Объем исследований: анамнез акушерский, личный и семейный сосудисто-тромботический; клиничко-лабораторное обследование; генетический скрининг; гемостазиологическое обследование; гормональный профиль щитовидной железы, яичников; выявление коморбидных заболеваний.

– Коррекция выявленной соматической, гинекологической патологии, гемостазиологических нарушений.

– Назначение НМГ и антиагрегантов в профилактической дозе при умеренном и высоком тромбогенном риске под контролем маркеров тромбофилии (Д-димер, РКМФ, АЧТВ, агрегация тромбоцитов) и активности анти-Ха-фактора.

4. II этап – профилактика и лечение гестационных осложнений в течение всего срока беременности и родоразрешения:

– Ранняя профилактика осложнений беременности: витаминно-минеральный комплекс; препараты железа; при угрозе прерывания беременности – гестагенные препараты.

– По показаниям – ингибиторы активации тромбоцитов под контролем агрегатограммы до 35–36 нед. включительно; НМГ в профилактической (или лечебной) дозе беременным с высоким или умеренным риском; отмена НМГ – временно при кровомазании, развитии родовой деятельности, за 24 ч до планового родоразрешения с последующим возобновлением через 8–10 ч после родоразрешения под контролем коагулограммы, Д-димера.

– Контроль УЗИ в сроках 10–12, 20–22, 30–32 и 38–40 нед., по показаниям – чаще; КТГ в III триместре 1 раз в 10 дней и по показаниям.

– Дородовая госпитализация в сроке 38–39 нед. (по показаниям – раньше) для решения вопроса о методе родоразрешения.

5. III этап – профилактика осложнений послеродового (послеоперационного) периода:

– Объем исследований: стандартное клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови и др. по показаниям); гемостазиологический контроль в динамике; Д-димер, активность анти-Ха фактора по показаниям на 4–10–14-е сутки и через 30 и 50 дней; УЗИ полости матки.

– Гемостазиологический контроль в динамике + Д-димер на 2-е, 4-е, 10-е и 14-е сутки, а также через 30 и 50 дней.

– Возобновление профилактики тромбоэмболических осложнений – НМГ через 8–10 ч после родоразрешения в дозе 0,3 мл (0,6 мл) однократно в сутки в течение 7–10 дней при нормализации коагулограммы и низком риске ВТЭО, при средне-высоком риске – НМГ в профилактической дозе в течение 6 недель.

– Антибактериальная терапия после оперативного родоразрешения, компрессионное белье.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проблема профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с генетической тромбофилией продолжает оставаться актуальной, поскольку в настоящее время накоплено много знаний, которые позволили выделить их в самостоятельную причину многих акушерских осложнений (синдром потери плода, акушерские массивные кровотечения, преэклампсия, тромбозы глубоких вен и венозная тромбоэмболия).

Однако остается дискуссионным вопрос о целесообразности обследования женщин с потерей предыдущей беременности на некритериальные гены, спектр и количество которых будет достаточно для понимания их влияния на звенья гемостаза, а также о том, какие звенья гемостаза будут наиболее информативны для контроля эффективности лечения. Нет единого протокола диагностики и ведения беременности с генетической некритериальной тромбофилией. Не освещен вопрос о профилактическом назначении НМГ не только с целью предотвращения ВТЭО, но и многих акушерских осложнений, в основе которых лежит мультигенная тромбофилия.

Несмотря на предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий с учетом типа тромбофилии и его высокую эффективность, остаются малоизученными вопросы отбора критериев клинических, гемостазиологических, анамнестических для назначения НМГ и антиагрегантов в профилактической и лечебной дозировке.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВР	– активированное время рекальцификации
АГП	– антенатальная гибель плода
АД	– артериальное давление
АКА	– антикардиолипидные антитела
АП	– артерия пуповины
АТ III	– антитромбин III
АТФ	– аденозинтрифосфат
АФА	– антифосфолипидные антитела
АФС	– антифосфолипидный синдром
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВА	– волчаночный антикоагулянт
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗРП	– задержка роста плода
КТ	– критерияльная тромбофилия
КТГ	– кардиотокография
МА	– маточная артерия
МНО	– международное нормализованное отношение
НКТ	– некритерияльная тромбофилия
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
ОАА	– отягощенный акушерский анамнез
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПИ	– протромбиновый индекс
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– преэклампсия
РКМФ	– растворимые комплексы мономеров фибрина
СКВ	– системная красная волчанка
СПП	– синдром потери плода
ТГВ	– тромбоз глубоких вен

ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХГЧ	–	хорионический гонадотропин человека
ЦНС	–	центральная нервная система
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиограмма
Эхо-КГ	–	эхокардиограмма
APC	–	активированный протеин С
GP	–	гликопротеин
РАI-1	–	ингибитор активатора плазминогена 1
PC	–	протеин С
PS	–	протеин S
β 2GPI	–	β 2-гликопротеин-I

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуганиева, Э. А. Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний / Э. А. Абдуганиева // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 2 (140). – С. 8–16.
2. Агрегационная функция тромбоцитов у беременных с наследственной тромбофилией, получающих низкомолекулярные гепарины / И. В. Курлович [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 7 (298). – С. 57–60.
3. Антифосфолипидный синдром в диагностике тромбофилий / С. А. Васильев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 124.
4. Асриянц, М. А. Оценка типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией на сроке с 7-й по 10-ю неделю методом объемной реконструкции / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева // Медицинская визуализация. 2021. – Т. 25, № 3. – С. 131–139.
5. Асриянц, М. А. Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной реконструкции / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева, В. Г. Щербина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 19–25.
6. Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин / А. Н. Киселева [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 2 (54). – С. 24–29.
7. Баймурадова, С. М. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия. Современный взгляд на проблему / С. М. Баймурадова, Е. В. Слуханчук // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 94–102.
8. Баймурадова, С. М. Невынашивание беременности у пациенток с «некритериальными» факторами, предрасполагающими к развитию тромбофилии:

современный взгляд на проблему / С. М. Баймурадова, Е. В. Слуханчук // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 202–207.

9. Белоцерковцева, Л. Д. Наследственные тромбофилии при осложненном течении и неблагоприятных исходах беременности / Л. Д. Белоцерковцева, Т. И. Исаев, Л. В. Коваленко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 4 (42). – С. 66–73.

10. Беременность высокого риска / под ред. А. Д. Макацария, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2015. – 315 с.

11. Бичурина, Д. М. Особенности течения атипичного гемолитико-уремического синдрома и новой коронавирусной инфекции SARS-COV2 у пациентки с наследственной тромбофилией / Д. М. Бичурина, К. С. Товпеко, М. О. Урденко // Forcipe. – 2023. – Т. 6, № S2. – С. 768.

12. Блощинская, Г. В. Оптимизация использования антикоагулянтной терапии при профилактике гестационных осложнений у беременных с тромбофилией / Г. В. Блощинская, И. А. Блощинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 79–84.

13. Венцковская, И. Б. Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки генетических предикторов / И. Б. Венцковская, О. Н. Прощенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (37). – С. 27–34.

14. Влияние генетических маркеров тромбофилии и мутации генов фолатного цикла на течение беременности / О. У. Ачилова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 5. – С. 131–133.

15. Влияние дисфункции эндотелия и полиморфизма генов тромбофилии на развитие ранней и поздней преэклампсии / Д. П. Телицын [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 1 (39). – С. 78–84.

16. Вопрос о необходимости и показаниях к проведению генетического скрининга в акушерско-гинекологической практике / К. Н. Григорьева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 706–716.

17. Воронова, А. А. Трудности диагностики эссенциальной тромбоцитемии на фоне беременности (обзор литературы) / А. А. Воронова // Студенческий. – 2020. – № 3–2 (89). – С. 6–9.
18. Врожденная тромбофилия: мутация гена протромбина G2021A, гетерозиготный вариант / С. А. Новикова [и др.] // Медицинские новости. – 2023. – № 12 (351). – С. 28–30.
19. Галайко, М. В. Тромбофилия и беременность / М. В. Галайко // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 3. – С. 409–422.
20. Генетические полиморфизмы у женщин с привычным невынашиванием беременности. Выбор акушерской тактики / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, Л. В. Гутикова, Е. В. Зуховицкая // Медицинские новости. – 2024. – № 2 (353). – С. 75–80.
21. Генетические причины привычного невынашивания беременности (обзор литературы) / Н. И. Зайцева, Д. Б. Ревина, Л. Н. Щербакова, О. Б. Панина // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 85–94.
22. Генетические факторы предрасположенности к наследственным формам тромбофилии у женщин с осложненным течением беременности / С. Ю. Ратникова, Т. П. Жукова, Е. С. Зайцева, Т. Г. Конева // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 11 (220). – С. 87–88.
23. Гены тромбогенности, как фактор риска развития сосудистых осложнений и репродуктивных потерь / Н. М. Евсеенко, Т. В. Зуевская, А. Д. Попов, П. И. Павлов // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24, № 3 (115). – С. 52–56.
24. Грибкова, И. В. Плацентарная недостаточность и преэклампсия ассоциированы с повышенной генерацией тромбина / И. В. Грибкова, Н. С. Королёва, А. В. Мурашко // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 2. – С. 97–101.
25. Григорьева, Н. А. Особенности функционального состояния тромбоцитов на доклинической стадии преэклампсии / Н. А. Григорьева,

Т. Н. Глухова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22, № 12. – С. 39–43.

26. Гриневич, Т. Н. Частота встречаемости и ассоциация с ранними эмбриональными потерями полиморфизмов G1691A гена фактора V (LEIDEN), 675 4G/5G гена PAI-I, 455G/A гена FGB, 735 C/T гена MMP-2И 418 C/G гена TIMP-2 у женщин с привычным невынашиванием беременности / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, Т. Л. Степура // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 577–585.

27. Губарь, Т. К. Успешный исход беременности у пациентки с полным предлежанием плаценты в рамках генетически детерминированной тромбофилии / Т. К. Губарь, Л. Л. Алексеева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 12. – С. 124–126.

28. Губарь, Т. К. Роль полиморфизма генов тромбофилии в развитии осложнений беременности и родов у женщин республики Бурятия / Т. К. Губарь, Л. Л. Алексеева, В. Г. Стуров // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 6–2. – С. 128–133.

29. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов / А. П. Момот [и др.] // Лабораторная служба. – 2015. – № 2. – С. 3–11.

30. Доброхотова, Ю. Э. Роль генетических исследований при отягощенном акушерском анамнезе: клиническое наблюдение / Ю. Э. Доброхотова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 501–506.

31. Дука, Ю. М. Материнская тромбофилия как предиктор возникновения акушерских осложнений и перинатальных потерь у женщин с невынашиванием беременности в зависимости от массы тела / Ю. М. Дука // Здоровье женщины. – 2017. – № 8 (124). – С. 74.

32. Зайнулина, М. С. Тромбофилия: этиологический фактор или патологический аспект осложненного течения беременности? / М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина, Д. Р. Бакмуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 18–30.

33. Зотова, И. В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозы: правила тестирования в клинической практике / И. В. Зотова, Д. А. Затеишиков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S3. – С. 55–61.

34. Зубенко, В. Б. К вопросу о влиянии тромбофилии на патологию локализации плаценты / В. Б. Зубенко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 17–22.

35. Зубенко, В. Б. Особенности течения беременности у пациенток с тромбофилией и аномалиями расположения плаценты / В. Б. Зубенко, А. И. Ловкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 411–419.

36. Изменения в системе гемостаза у беременных с задержкой роста плода / Н. К. Вереина, В. Ф. Долгушина, Ю. В. Фартунина, Е. В. Коляда // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 3. – С. 55–61.

37. Индивидуализированная терапия эфморектокогом-альфа при гемофилии-А с учетом клинического фенотипа и протромботических рисков, обусловленных мутацией FV Leiden / О. В. Солдатенкова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 3. – С. 71–82.

38. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 5. – С. 58–66.

39. Исследование генов системы гемостаза у беременных в европейской популяции / Д. П. Шостак [и др.]. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (110). – С. 5–12.

40. Кабаева, Е. Н. Дефицит антитромбина III: диагностика, терапия и особенности ведения пациенток с беременностью / Е. Н. Кабаева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 432–440.

41. Капанадзе, Д. Л. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери

плода в анамнезе: автореф. дис.... к. м. н.: 14.01.01 / Д. Л. Капанадзе; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова] – М., 2015. – 23 с.

42. Кирсанова Т. В. Врожденный дефицит антитромбина III и беременность: описание различных вариантов ведения беременностей согласно международным данным / Т. В. Кирсанова, М. А. Виноградова, Н. И. Клименченко // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 171–177.

43. Киселева, А. Н. Наследственная тромбофилия у женщин с тромбозами и репродуктивными неудачами в анамнезе / А. Н. Киселева, Е. В. Бутина, Е. А. Попонина // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. – 2019. – № 2. – С. 30–31.

44. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе / Д. Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 528–540.

45. Ковалев, В. В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология / В. В. Ковалев, Е. В. Кудрявцева // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 1. – С. 26–32.

46. Колосков, А. В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина / А. В. Колосков, Е. В. Чернова // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 250–257.

47. Компаративная оценка провоспалительных цитокинов у женщин с диагностированными наследственными тромбофилиями различного генеза и их ассоциация с ранними и поздними эмбриональными потерями / З. А. Абусуева [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 10–17.

48. Королёв, А. Е. Клинический случай беременности и родов у женщины с мультифакторальной тромбофилией / А. Е. Королёв // *Научный аспект*. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 1470–1475.

49. Крипакова, В. В. Изменения показателей системы гемостаза у женщин с наследственной тромбофилией на разных сроках беременности / В. В. Крипакова, М. Л. Золотавина, Г. Н. Бодовец // *Инновации. Наука. Образование*. – 2021. – № 34. – С. 316–317.

50. Кудрявцева, Е. В. Тромбофилии в акушерстве: от генотипа к фенотипу: учебное пособие для врачей / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев. – Екатеринбург: УГМУ, 2019. – 96 с.
51. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
52. Ларина, Е. Б. Клинико-морфологическое обоснование применения антикоагулянтной терапии в профилактике плацентарной недостаточности / Е. Б. Ларина // Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. – 2023. – Т. 111, № 4. – С. 36–49.
53. Макацария, А. Д. Тромбоз церебральных вен в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария, С. В. Акиньшина, В. О. Бицадзе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 8–2. – С. 33–39.
54. Мавлянова, Н. Н. Анализ выявляемости аллелей и генотипов полиморфизма (RS1695) ILE 105 VAL гена FGB у беременных / Н. Н. Мавлянова // Juvenis Scientia. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 12–17.
55. Мирон, А. И. Скрининг тромбофилий и прегравидарная коррекция гемостаза у пациенток с привычной потерей беременности : автореф. дис... к. м. н. / А. И. Мирон. – СПб., 2020 – 22 с.
56. Молекулярно-генетические аспекты акушерских осложнений / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, Л. В. Гутикова, И. Н. Мотюк / Охрана материнства и детства. – 2022. – № 1 (39). – С. 104–110.
57. Момот, А. П. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения / А. П. Момот, М. Г. Николаева // Вестник гематологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 4–15.
58. Морфологический субстрат и молекулярные механизмы нарушений исходов беременности у женщин с наследственными тромбофилиями и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. А. Демур, Е. А. Коган, А. С. Занозин, Д. Ю. Колосовский // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 5. – С. 33–39.

59. Муратова, А. Ю. Биохимические и генетические основы патогенеза тромбофилии у беременных женщин и влияние на систему гемостаза новорожденных : автореф. дис.... д. м. н. / А. Ю. Муратова – Ставрополь, 2017. – 44 с.
60. Мухтарова, М. М. Влияние генетических тромбофилий на течение и исходы беременности и способы их коррекции / М. М. Мухтарова, З. А. Абусуева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – № 3 (40). – С. 24–29.
61. Наследственная тромбофилия. тромбопрофилактика. подходы к лечению во время беременности / И. В. Курлович [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 5 (296). – С. 9–12.
62. Николаева, М. Г. Репродуктивно-значимая реализация мутации Лейден и персонализированный подход к профилактике осложненного течения беременности : дис. ... докт. мед. наук / М. Г. Николаева. – Санкт-Петербург, 2018. – 297 с.
63. Новые подходы к ведению привычного выкидыша: стратегия лечения optimum (оптимизация функции щитовидной железы, тромбофилии, иммунных нарушений и состояния матки) / К. Курода [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10, № 1 (35). – С. 18–30.
64. Оганесян, Н. А. Референсные значения Д-димера у беременных и родильниц / Н. А. Оганесян, Л. С. Бут–Гусаим, С. В. Юркевич // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 55–65.
65. Оруджова, Э. А. Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка внутриутробного роста плода / Э. А. Оруджова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 695–704.
66. Особенности генетических и коагуляционных изменений у женщин с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием в анамнезе / А. И. Малышкина [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 33–38.
67. Оценка состояния здоровья новорожденных с венозными тромбозами / А. Я. Ильина [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 3. – С. 19–27.

68. Пасман, Н. М. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Н. М. Пасман, О. В. Чуманова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 29–34.

69. Перевезенцев, О. А. Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом / О. А. Перевезенцев, И. С. Мамедов, Д. В. Бурцев // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2024. – Т. 69, № 3. – С. 73–79.

70. Петров, Ю. А. Особенности течения беременности у женщин с метаболическим синдромом, осложненным тромбофилией / Ю. А. Петров, Н. С. Калинина // *Научное обозрение. Медицинские науки*. – 2020. – № 1. – С. 25–29.

71. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 23–33.

72. Проблема профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в реалиях современного акушерства / С. В. Пак [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 104–111.

73. Профилактика гестационных осложнений низкомолекулярным гепарином у женщин с различными клиническими формами тромбофилий / О. И. Линева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 8. – С. 170–176.

74. Профилактика повторного развития задержки роста плода у пациенток с циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией / Э. А. Оруджова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 134–142.

75. Разработка комплексного алгоритма обследования женщин с риском наследственных тромбофилий при планировании беременности / В. В. Веремеева, Н. А. Бухвальд, Э. В. Дашкевич, Н. Г. Седляр // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 208–216.

76. Разрыв селезенки как дебютное проявление полиморбидной патологии: эссенциальной тромбоцитемии и врожденной тромбофилии / М. М. Падруль [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 206–211.

77. Реальная практика применения клинических рекомендаций по профилактике риска венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности, родов и послеродовом периоде / М. Д. Андреева, Д. В. Фролов, Д. А. Яковлева, Э. А. Баяндурян // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № 2 (30). – С. 116–122.

78. Роль полиморфизмов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла в развитии привычного невынашивания беременности / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72, № 4. – С. 5–14.

79. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности / А. П. Момот [и др.] // Гематология. – 2016. – № 5 (122). – 21–28.

80. Рудзевич, А. Ю. Изменения гемостаза у беременных с тромбофилией, возможность профилактики осложнений беременности при приобретенной тромбофилии и антифосфолипидном синдроме / А. Ю. Рудзевич // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 48–54.

81. Рыбас, А. В. Острый инфаркт миокарда у беременной на фоне врожденной тромбофилии / А. В. Рыбас, Е. Н. Данилова, И. Б. Павлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 5–6. – С. 200–204.

82. Саидова, М. И. Ведение беременности при наследственной тромбофилии в сочетании с дефицитом фолатов / М. И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. – № 2. – С. 95–99.

83. Саидова, М. И. Роль тромбофилий и дефицита фолатов в генезе потерь беременности / М. И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. – № 4. – С. 99–104.

84. Современные возможности персонифицированной тромбопрофилактики во время проведения протокола вспомогательных

репродуктивных технологий и во время беременности у женщины с высоким риском венозных тромбозмболических осложнений / С. И. Сафиуллина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 4. – С. 144–149.

85. Современные подходы к лечению беременных с генетической предрасположенностью к тромбофилии: обзор литературы / Ш. А. Турсынбаева [и др.] // *Reproductive Medicine*. – 2023. – № 2 (55). – С. 60–67.

86. Современные подходы к поиску эффективных антикоагулянтов / А. В. Козлов [и др.] // *Естественные и технические науки*. – 2019. – № 4 (130). – С. 73–78.

87. Современный подход к скринингу тромбофилических состояний и профилактике венозных тромбозмболических осложнений во время беременности / И. А. Лапина, Ю. Э. Доброхотова, Т. Г. Кольтинова, В. В. Таранов // *Проблемы репродукции*. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 110–115.

88. Соловьёва, А. В. Тромбозы: что? где? когда? Современные подходы к профилактике тромбозмболических осложнений во время беременности / А. В. Соловьёва, В. Г. Стуров, О. Д. Руднева // *StatusPraesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 3 (32). – С. 56–62.

89. Структура полиморфизма генов наследственной тромбофилии как причина формирования эмбриональных потерь у женщин с привычным невынашиванием беременности / Н. В. Фольц [и др.] // *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 51-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых*. – М., 2017. – С. 32.

90. Султангаджиева, Х. Г. Патогенез возникновения отслойки хориона и внутриматочных гематом на ранних сроках беременности: обзор современных научных данных / Х. Г. Султангаджиева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 354–368.

91. Сушко, Т. А. Возможности применения надропарина кальция с целью профилактики тромботических осложнений при риске коагулопатического

кровотечения / Т. А. Сушко, М. С. Зайнулина // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2023. – Т. 17, № 6. – С. 801–810.

92. Тромбодинамика в оценке нарушений гемостаза у беременных с тромбофилией / С. М. Ахмедова, И. А. Орфанова, С. А. Гаспарян, И. А. Василенко // *Актуальные вопросы современной науки. Сборник трудов по материалам IX Всероссийского конкурса научно-исследовательских работ*. – Уфа, 2022. – С. 115–120.

93. Тромботические события при редких формах генетических тромбофилий / М. Г. Николаева [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2020. – № 4. – С. 87–94.

94. Тромбофилия в акушерской практике / А. П. Мельников, М. Г. Кашук, К. Н. Ахвледиани, И. Н. Бокарев // *Клиническая медицина*. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15–20.

95. Тромбофилия как этиопатогенетический фактор нарушений в системе «женщина – плод – новорожденный» / А. Я. Ильина [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 21–29.

96. Уровень nets как один из маркеров нарушений адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы / И. А. Орфанова, С. М. Ахмедова, С. А. Гаспарян, И. А. Василенко // *Актуальные вопросы современной науки. Сборник трудов по материалам IX Всероссийского конкурса научно-исследовательских работ*. – Уфа, 2022. – С. 121–125.

97. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности / А. П. Момот [и др.] // *Современная лаборатория*. – 2014. – № 2. – С. 20–25.

98. Харкевич, О. Н. Роль «некритериальной» тромбофилии в патогенезе привычной потери беременности / О. Н. Харкевич, А. И. Мирон // *Наука и инновации – современные концепции. Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума*. – Москва, 2022. – С. 112–120.

99. Хисматуллин, Р. Р. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии / Р. Р. Хисматуллин, Р. И. Литвинов // *Казанский медицинский журнал*. – 2024. – Т. 105, № 1. – С. 99–109.

100. Хубиян, Э. К. Тромбофилия и беременность / Э. К. Хубиян, Л. В. Селезнева // Современные аспекты репродуктивного здоровья женщины. Сборник статей. – Ростов-на-Дону, 2022. – С. 135–142.
101. Церебральный венозный тромбоз у беременных / К. Н. Ахвледиани [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 41–46.
102. Шаталов, А. Е. Тромбофилия как фактор невынашивания беременности / А. Е. Шаталов, Ю. А. Петров // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 63–67.
103. Шостак, Д. П. Беременность и роды у женщины с наследственной дезадаптацией гемостаза / Д. П. Шостак, А. И. Пашов, В. Г. Стуров // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 26–27.
104. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology / D. Pastori [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – № 24. – P. 3169.
105. A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss / O. Iordache [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – № 19. – P. 16500.
106. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-FXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women. A randomised controlled trial / R. Salim [et al.] // Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 116, № 4. – P. 687–695.
107. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia / S. Middeldorp [et al.] // Blood Adv. – 2023. – Vol. 7, № 22. – P. 7101–7138.
108. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss / N. Hamulyák // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – Vol. 5, № 5. – D12852.
109. Assessment of the Particularities of Thrombophilia in the Management of Pregnant Women in the Western Part of Romania / M. Samfireag [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol. 59, № 5. – P. 851.

110. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population / R. Bigdeli [et al.] // Syst. Biol. Reprod. Med. – 2018. – № 64. – P. 274–282.

111. Dahlbäck B. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. / B. Dahlbäck, M. Carlsson // J. Svenssonroc. Natl. Acad. Sci U S A. – 1993. – Vol.90, № 3. – P. 1004–1008.

112. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Venous thromboembolism in the context of pregnancy / A. Bates [et al.] // Blood Adv. – 2018. – № 2. – P. 3317–3359.

113. Bhave, A. A. Coagulopathies in Pregnancy: What an Obstetrician Ought to Know! / A. A. Bhave // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2019. – № 69. – P. 479–482.

114. Branch, D. W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. Hematology / D. W. Branch // Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2019. – № 6. – P. 421–425.

115. Chan W. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy / W. Chan // Thromb. Res. – 2017. – № 163. – P. 221–228.

116. Chitlur, M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorder / M. Chitlur // Thromb Res. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 1–6.

117. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age /A. P. Momot [et al.] // J. Blood Med. – 2019. – № 10. – P. 255–263.

118. Colucci, G. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine / G. Colucci, D. A. Tsakiris // J. Thromb. Thrombolysis. – 2020. – Vol. 49, N 4. – P. 618–629.

119. Cosgriff Tm. Central retinal vein occlusion in a patient with familial antithrombin III deficiency: case report / Tm. Cosgriff, B. Martin // Ann. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 11, Iss: 12. – P.1841–1845.

120. Endogenous thrombin potential, prothrombin fragment 1+2 and D-dimers during pregnancy / Y. Dargaud [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103, № 2. – P. 469–471.

121. Establishing Expectancy Values for Fibrin Monomer in Uncomplicated Pregnancy / H. Seidel [et al.] // *TH Open.* – 2024. – Vol. 8, № 3. – P. e283–e296.

122. Evolving paradigm in thrombophilia screening / N. Ashraf [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 249–252.

123. Favalaro, E. J. Genetic Testing for Thrombophilia-Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene «Mutation» (G20210A) / E. J. Favalaro // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2019. – Vol. 45, № 7. – P. 730–742.

124. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S. M. Bates [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2016. – № 41. – P. 92–128.

125. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718–727.

126. Haley, K. M. Neonatal Venous Thromboembolism / K. M. Haley // *Front. Pediatr.* – 2017. – № 5. – P. 136.

127. Han, A. R. Inherited thrombophilia and anticoagulant therapy for women with reproductive failure / A. R. Han, J. W. Han, S. K. Lee // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2021. – Vol. 85, № 4. – P.e13378.

128. Hardy P. J. Chromosomal instability in first trimester miscarriage: A common cause of pregnancy loss? / P. J. Hardy, K. Hardy // *Transl. Pediatr.* – 2018. – № 7. – P. 211–218.

129. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / X. Liu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2021. – № 36. – P. 1213–1229.

130. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss / N. Ahangari [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – № 300. – P. 777–782.

131. High tissue factor activity and low tissue factor pathway inhibitor concentrations in patients with preterm labor / O. Erez [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 23–33.

132. Identification of a Plasma MicroRNA Profile Associated With Venous Thrombosis / A. Rodriguez-Rius [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – № 40. – P. 1392–1399.

133. Influence of Antiphospholipid Antibody-Associated Thrombophilia on the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review / O. Iordache [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – P. 12:5316.

134. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: A single-center case-control study in North-Western Algeria / I. Nassour-Mokhtari [et al.] // *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* – 2020. – № 21. – P. 33.

135. Inherited thrombophilia and reproductive disorders / S. A. Liatsikos [et al.] // *J. Turk. Ger. Gynecol Assoc.* – 2016. – Vol. 17, №1. – P. 45–50.

136. Khider, L. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants / L. Khider, N. Gendron, L. Mauge // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1821.

137. Kujovich, J. L. Factor V Leiden thrombophilia // J. L. Kujovich // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 1–16.

138. Low molecular weight heparins use in pregnancy: A practice survey from Greece and a review of the literature / E. Papadakis [et al.] // *Thromb. J.* – 2019. – № 17. – P. 23.

139. Management of thromboembolic disorders during pregnancy in resource-constrained settings: An Indian perspective / C. Singh, A. Jain, R. Tandon, P. Malhotra // *Indian J. Med. Res.* – 2023. – № 157. – P. 533–542.

140. Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes / D. I. Voicu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2020. – № 20. – P. 2411–2414.

141. Morelli, V. M. Role of microRNAs in Venous Thromboembolism / V. M. Morelli, S. K. Brækkan, J. B. Hansen // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – № 21. – P. 2602.

142. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: Systematic review and bayesian meta-analysis / F. N. Croles [et al.] // *BMJ*. – 2017. – № 359. – P. 4452.

143. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia / K. Vomstein [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2021. – № 85. – P. e133271.

144. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: a systematic review and meta-analysis / T. L. Ortel [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2274–2286.

145. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis / M. van Dijk [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 356–367.

146. Research trends and hotspots of recurrent pregnancy loss with thrombophilia: a bibliometric analysis / Y. Deng [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – № 22. – P. 944.

147. Risk factors and role of low molecular weight heparin in obstetric complications among women with inherited thrombophilia—a cohort study / M. M. Clavijo [et al.] // *Hematol. Transfus. Cell. Ther.* – 2019. – № 41. – P. 303–309.

148. Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss / E. Borsi [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol.60, № 4. – P. 521.

149. Strandell, A. Time to stop routine prescription of low-molecular-weight heparin to women with recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilia / A. Strandell, M. Hellgren // *Lancet*. – 2023. – № 402. – P. 6–7.

150. The association of thrombophilia in women with severe obstetric complications / F. Mousa [et al.] // *J. Med. Life*. – 2022. – Vol. 15, № 10. – P. 1299–1304.

151. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome / N. Aracic [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2016. – № 57. – P. 1230–1235.

152. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages / R. Nahas,

W. Saliba, A. Elias, M. Elias // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 122–128.

153. Thornton, P. Coagulation in pregnancy / P. Thornton, J. Douglas // *Best pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 339–352.

154. Thrombophilia and pregnancy complications / L. E. Simcox, L. Ormesher, C. Tower, I.A. Greer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – № 16. – P. 28418–28428.

155. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues / M. U. Barut [et al.] // *Med. Sci Monit.* – 2018. – № 24. – P. 4288–4294.

156. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? – A cohort study and systematic review of the literature / H. Shehata [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. e059519.

157. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology / J. Deepa [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2022. – Vol. 198, № 3. – P. 443–458.

158. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss / K. Farahmand [et al.] // *J. Matern. Feta Neonatal. Med.* – 2016. – № 29. – P. 1269–1273.

159. Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent sponous abortion / F. L. Lino [et al.] // *J. Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2015. – № 21. – P. 365–372.

160. To Test or Not to Test: Routine Thrombophilia Diagnostic Screening of Women with Reproductive Failures / U. Wysocka [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – № 12. – P. 7527.

161. Uszynski, M. Coagulation and fibrinolysis in amniotic fluid: physiology and observations on amniotic fluid embolism, preterm fetal membrane rupture, and preeclampsia / M. Uszynsk, W. Uszynsk // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 165–174.

162. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia / S. H. Bao [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2019. – P. 87010.

163. Van De Craen, B. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo / B. Van De Craen, P. J. Declerck, A. Gils // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 576–585.

164. Yousif, T. Y. E. Prevalence of Inherited Thrombophilia in Women with Recurrent Pregnancy Loss During the First Trimester of Pregnancy / T. Y. E. Yousif // *J. Blood. Med.* – 2023. – № 14. – P. 253–259.