

УДК 616.153.962.4-612.115.12

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И «КРИТЕРИАЛЬНАЯ» ТРОМБОФИЛИЯ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В.

Научный центр Гемостаза Тромбоза и Фетальной медицины. Москва.

В настоящее время взгляды исследователей на вопросы тромбофилии и ее вклада в акушерские осложнения и невынашивание беременности еще окончательно не сформированы. Всеми признана роль некоторых ее форм, это так называемые «Критериальные» тромбофилии. Однако, большое количество пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе и синдромом потери плода имеют активацию системы свертывания при отсутствии «критериальной» тромбофилии. Это объясняется наличием других, «некритериальных» ее форм. Нетромбогенные механизмы мутаций и полиморфизмов тромбофилии нарушают нормальные процессы имплантации, тем самым способствуя развитию акушерских осложнений. К группе «некритериальных» тромбофилий относят наследственные формы – полиморфизмы генов основных звеньев гемостаза, кооперация которых равносильна критериальной мутации, а также «некритериальные» антифосфолипидные антитела. В статье представлен клинический случай, характеризующий роль тромбофилии как в генезе акушерских осложнений, так и сосудистых осложнений в послеродовом периоде. У пациентки имелась гетерозиготная форма «критериальной» тромбофилии (мутации V фактора Лейден). Сочетание ее с полиморфизмами тромбофилии, усилила влияние на гемостаз

Ключевые слова: тромбофилия, гемостаз, синдром потери плода, невынашивание беременности, акушерские осложнения, тромбоз.

PREGNANSY LOSS AND «CRITERIAL» THROMBOPHILIA. ACTUAL OPINION

Baymuradova S., Slukhanchuk E.

Scientific center of hemostasis, thrombosis and fetal medicine. Moscow.

Actually, the opinion of researchers about thrombophilia and its contribution to obstetric complications and miscarriage is not fully formed. The majority of researchers recognized the role of some of its forms, called «criterial» thrombophilia. However, a large number of patients with obstetric complications in the history and recurrent pregnancy loss have hemostatic activation in the absence of «criterial» thrombophilia. This can be explained by the presence of «non-criterial» thrombophilia. Non-thrombogenic mechanisms of thrombophilic mutations and polymorphisms disrupt normal implantation and lead to the development of obstetric complications. «Non-criterial» thrombophilia include polymorphisms of the genes of the main parts of hemostasis and «non-criterial» antiphospholipid antibodies, the combination of which corresponds to «criterial» mutation. The article presents a clinical case, characterizes the role of thrombophilia in the development of obstetric complications and vascular complications in the postpartum period. The patient had a heterozygous form of «criterial» thrombophilia (mutation V Leyden). The combination of it with «non-criterial» thrombophilia polymorphisms increased the impact of hemostasis

Key words: thrombophilia, hemostasis, fetal loss syndrome, recurrent pregnancy loss, obstetrics complications, thrombosis.

В настоящее время взгляды исследователей на вопросы тромбофилии и ее вклада в акушерские осложнения и невынашивание беременности еще окончательно не сформированы. Всеми признана лишь роль некоторых ее форм, это так называемые «Критериальные» тромбофилии [12].

Таблица 1

Классификация «критериальной» тромбофилии

| Наследственная тромбофилия: | Приобретенная тромбофилия: |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| мутация фактора V Лейден | Антифосфолипидный синдром (циркуляция |
| мутация в гене протромбина G20210A | ВА, АФА, АКА, антител к |
| дефицит антитромбина III | бета2гликопротеину-1) |
| дефицит протеина S | Гипергомоцистеинемия |
| дефицит протеина C | |

Мутация V фактора Лейден повышает время полужизни фактора V в плазме, придает устойчивость активной форме фактора V к расщепляющему действию специализированного регулирующего фермента, С-белка, что приводит к гиперкоагуляции [8]. В отличие от мутации в гене протромбина, у носителей мутации V фактора Лейден прерывания беременности происходят на более поздних сроках. На эмбриональном этапе развития с 5 по 10 неделю концентрация фактора V поддерживается в норме за счет повышения APC (естественного ингибитора фактора V). Однако, по нашим данным, наличие данной мутации, особенно в сочетании с другими мутациями и полиморфизмами, а также с антифосфолипидным синдромом (АФС), зачастую является причиной неудач ранних сроков.ю преэмбрионических потерь и ВРТ [4].

При **мутации протромбина 20210 G>A** происходит повышение в плазме крови концентрации протромбина. В норме процессы имплантации сопровождаются тромбиноопосредованным отложением фибрина на фоне отсутствия кровотечения. Избыток отложения фибрина в межворсинчатом пространстве может нарушать процесс имплантации [8]. При наличии большого количества тромбина децидуальные клетки выделяют ангиогенный растворимый тирозин киназный фактор (soluble fms-like tyrosine kinase-1 factor), который блокирует ферментативную активность цитотрофобласта. Таким образом, на ранних сроках тромбин может выступать в роли регулятора процессов имплантации [7].

Антитромбин III ингибирует тромбин и другие сериновые протеазы свертывания, кроме VIIa. Обеспечивает 75% противосвертывающей активности. Дефицит АТ III может быть

наследственный и приобретенный. Дефицит антитромбина III – первая из описанных наследственных тромбофилий (*Egeberg O. Thrombophilia caused by inheritable deficiency of blood antithrombin. Scand J Clin Lab Invest. 1965.*) приводит к 10-кратному повышению риска тромбозов. Приобретенный дефицит антитромбина III отмечается на фоне повышенного потребления или нарушения формирования его в печени, длительного приема гормональных противозачаточных средств, гепаринотерапии и тд. [1].

В настоящее время под **антифосфолипидным синдромом** понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные - наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдром потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами [2]. Фосфолипиды являются основным составным компонентом клеточных мембран. Трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс экспонирует фосфолипиды. Слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность. «Аннексиновый щит» на поверхности фосфолипидов экранирует в норме их от внешних воздействий. Антифосфолипидные антитела (АФА) нарушают эти связи и удаляют аннексин V, оставляя места для связывания с протромбином [3].

АФА влияют как на характеристики предимплантационного эмбриона, изменяя его заряд и конфигурацию (снижение адгезивной способности), так и на свойства экстрацеллюлярного матрикса слизистой эндометрия. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретлируемых эмбрионом. АФА влияют на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию) и вызывают десинхронизацию процессов фибринолиза и фибринообразования, усиливают протромботические механизмы, что, в конечном счете, ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [5]. В условиях циркуляции АФА наблюдается постоянная активация системы комплемента, механизмы защиты оказываются несостоятельными, что приводит к формированию воспалительных процессов и тканевого повреждения у плода. Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. IL-3 (интерлейкин 3) является активным фактором роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин) (11). Аспирин является сильным индуктором продукции цитокинов и, в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС [6].

АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта [16]. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина, при наличии АФА этот процесс нарушается. Тромбирование сосудов плаценты, и как следствие, прерывание беременности при АФС, возможно на различных сроках, однако до сегодняшнего дня еще не ясно, почему в одних случаях преобладают ранние потери и предлежание плаценты, а в других- поздние выкидыши, антенатальная гибель плода или мертворождение [13].

Под **гипергомоцистеинемией** понимают повышение в плазме крови аминокислоты гомоцистеина, производной метионина. Состояние может быть наследственно обусловленным и приобретенным [10]. При концентрации гомоцистеина более 11 микромоляр на мл возникает эндотелиальная дисфункция и активация системы свертывания. Гипергомоцистеинемия является фактором риска артериальных и венозных тромбозов. Гистологические исследования выявили, что у пациенток с гипергомоцистеинемией имеют место нарушения васкуляризации ворсин хориона, меньше площадь, периметр и диаметр сосудистых единиц хориона. Помимо генетических дефектов, гипергомоцистеинемия может быть обусловлена такими факторами, как мальабсорбция, престарелый возраст, гормональный статус, лекарственные воздействия, наличие системных заболеваний [15]

Таблица 2

Частота «критериальной» наследственной тромбофилии*

| | |
|---|-------------------------------|
| FV Leiden G/A | Мутация протромбина 20210 G/A |
| Европейцы 4-85% | Европейцы 0.7 – 6.5% |
| Испанцы (США) 2.21% | Испанцы 6.5% |
| Коренные американцы 1.15% | Южная европа 3.0% |
| Афроамериканцы 1.23% | Северная европа 1.7% |
| Американцы азиатского происхождения 0.45% | Японцы 0% |
| Дефицит антитромбина III, протеинов C и S – 0,02 – 0,4% | |

*Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol, 2011

В таблице 2 отражена истинная распространенность наследственной «критериальной» тромбофилии. Однако, на деле, большое количество пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе и синдромом потери плода имеют активацию системы свертывания при отсутствии «критериальной» тромбофилии [17]. Это объясняется наличием других, «некритериальных»

Таблица 3

«Некритериальная» тромбофилия

| | |
|---|--|
| <p>1.Наследственная тромбофилия (полиморфизмы по звеньям гемостаза)</p> <p>Тромбоцитарное звено</p> <p>Полиморфизм «807С/Т» в гене гликопротеина Gr-Ia тромбоцитов</p> <p>Полиморфизм «1565Т/С в гене гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов</p> <p>Полиморфизм «434С/Т в гене гликопротеина GpIba</p> <p>Полиморфизм «Н1/Р2 в гене Р2У12 – тромбоцитарного рецептора АДФ</p> <p>Звено фибринолиза</p> <p>Полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена;</p> <p>Полиморфизм 163 «G/T» в гене А субъединицы фактора XIII</p> <p>Полиморфизм 46 «С/Т» фактора Хагемана;</p> <p>Мутация «455 G/A» в гене фибриногена.</p> <p>Полиморфизмы генов сосудистого звена гемостаза</p> <p>Полиморфизм «1166 А/С» в гене рецептора ангиотензина II 1- го типа (ATGR1)</p> <p>Полиморфизм «I/D» в гене ангиотензин-превращающего фермента</p> <p>Полиморфизм «Т704→С»(Met235→Thr) в гене ангиотензиногена</p> <p>Полиморфизм «Т -786→С» в гене синтазы оксида азота</p> <p>Полиморфизм эндотелиального рецептора протеина С</p> | <p>Полиморфизмы генов фолатного цикла</p> <p>Мутация MTHFR С677Т</p> <p>Полиморфизм «I/D» цистатионин-в-синтазы (CBS)</p> <p>Полиморфизм «66 А/G» редуктазы метионин синтазы (MTRR)</p> <p>Полиморфизм «2756» метионин синтазы (MTS)</p> <p>Полиморфизм «1958 G/A»метилентетрагидрофолат дегидрогеназы</p> <p>Полиморфизм «1298 А/С» метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR)</p> <p>Полиморфизмы генов сосудистого звена гемостаза</p> <p>Полиморфизм «1166 А/С» в гене рецептора ангиотензина II 1- го типа (ATGR1)</p> <p>Полиморфизм «I/D» в гене ангиотензин-превращающего фермента</p> <p>Полиморфизм «Т704→С»(Met235→Thr) в гене ангиотензиногена</p> <p>Полиморфизм «Т -786→С» в гене синтазы оксида азота</p> <p>Полиморфизм эндотелиального рецептора протеина С</p> <p>Полиморфизмы провоспалительных цитокинов</p> <p>Полиморфизм «-31 Т/С» в гене интерлейкина- 1В(IL-1В)</p> <p>Полиморфизм «-308G/A» в гене фактора некроза опухоли- альфа (TNF-a)</p> <p>Полиморфизм «5032 С/G» в гене CD 46</p> <p>Полиморфизм «-174 G/C» в гене интерлейкина- 6(IL-6)</p> |
|---|--|

ее форм. Эти виды тромбофилии еще не накопили нужного объема доказательности для перехода в группу «критериальных». Как известно, исследования в этой области довольно дороги, особенно при проведении на большой популяции.

К группе «некритериальных» тромбофилий относят наследственные формы – полиморфизмы генов основных звеньев гемостаза, кооперация которых равносильна критериальной мутации, а также «некритериальные» антифосфолипидные антитела [14]. В таблице 3 представлены полиморфизмы, исследуемые в большинстве клиник, специализированных на вопросах гемостаза.

Клинический пример

Пациентка П 37 лет Семейный соматический и тромботический анамнез не отягощен. Акушерский анамнез: 1-я беременность - 2000 г. преждевременные роды на фоне ИЦН на сроке 28 недель (гиперкоагуляция во время беременности со слов, рекомендовали растительные отвары); 2-я беременность - 2001 г. - самопроизвольные роды на сроке 35 недель, беременность также на фоне ИЦН (вес/рост плода 2800/47); 3-я беременность 2015 г. – неразвивающаяся 6 недель (нормальный кариотип); 4-я беременность - 2016 г. Беременность 31- 32 недели. Выявлена выраженная гиперкоагуляция, на фоне эноксапарина в 3 триместре 0.8 мажущие кровянистые выделения, отмена препарата. Показатели гемостазиограммы: фибриноген - 8,9; значительная активация внутрисосудистого свертывания (выраженное повышение РКМФ, Д-Димера), через 3 дня после отмены препарата – одышка. По УЗИ тройное обвитие пуповины. С началом родовой деятельности, учитывая данные УЗИ - экстренное кесарево сечение. В послеоперационном периоде развилась тромбоэмболия легочной артерии. Вес, рост ребенка при рождении 1987/47; 5-я беременность 2017 г. Беременности предшествовало обследование и патогенетическая подготовка. Обследование на тромбофилию: гомоцистеин – норма; антифосфолипидный синдром не выявлен; наследственная тромбофилия – мутация V фактора Лейден гетерозиготная форма, полиморфизм PAI-I, полиморфизм 1565T/C в гене гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов; гемостазиограмма -выраженные признаки активации системы свертывания вне беременности. Проведено: УЗИ вен ног (норма), курс гирудотерапии. Подготовка к беременности на фоне профилактических доз эноксапарина. Во время беременности доза препарата повышалась на основании данных гемостазиограммы. Родоразрешение – плановое кесарево сечение в 38 недель (здоровая доношенная девочка). Низкомолекулярный гепарин продолжен в послеродовом периоде.

Данный пример ярко характеризует роль тромбофилии как в генезе акушерских осложнений, так и риск развития сосудистых осложнений в послеродовом периоде у пациенток с тромбофилией. При этом обращает внимание отсутствие личного и семейного тромботического анамнеза. Более того, у пациентки имеется лишь гетерозиготная форма критериальной формы тромбофилии (мутации V фактора Лейден). Однако, сочетание ее с полиморфизмами тромбофилии, усиливает влияние на гемостаз. Помимо всего прочего у мутаций и полиморфизмов тромбофилии существуют и другие, нетромбогенные механизмы, нарушающие нормальные процессы имплантации, тем самым способствуя развитию акушерских осложнений.

Список литературы

1. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, et al. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:106–17.
2. Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19:370.
3. Branch DW, Holmgren C, Goldberg JD. Antiphospholipid syndrome. *American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin Number 118. Obstet Gynecol* 2012;120:1514–21.
4. Brenner B. Thrombophilia and fetal loss. *Semin Thromb Hemost* 29:165-170, 2003.
5. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222-6
6. Hoppe B, Burmester GR, Dorner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:299–304.
7. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 191:412-424, 2004.
8. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Hemost* 2005;3:2178-2184. (Level II-2)

9. Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2011
10. Nijhout, H. Frederik; Reed, Michael C.; Budu, Paula; Ulrich, Cornelia M. (2004). "A Mathematical Model of the Folate Cycle: new insights into folate homeostasis". *Journal of Biological Chemistry*.
11. Oron G, Ben-Haroush A, Goldfarb, et al. Contribution of the addition of antithrombin to the classification of antiphospholipid syndrome in predicting adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:606-9
12. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. *Green-top Guideline №37a* April 2015.
13. Sebire NJ, Fox H, Backos M, et al. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002;17:1067-71
14. Segui R, Estelles A, Mira Y, Espana F, Villa P, Falco C, Vaya A, Grancha S, Ferrando F, Aznar J. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Hematol* 2000
15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *Fertil Steril* 2012;98: 1103–11
16. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;115:1256–62
17. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 113:36-40, 2004
18. Баймурадова С.М. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Москва. 2007.
19. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. , Баймурадова С.М. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Москва. 2007

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Баймурадова Седа Майрабековна - доктор медицинских наук, врач акушер-гинеколог, специалист в области гемостаза, член международного сообщества по тромбозам и гемостазу ISTH, Научный центр Гемостаза, Тромбоза и Фетальной медицины, 119019, г. Москва, Большой Афанасьевский переулок, дом 22, e-mail: baymuradova@gemostaz.ru

Baymuradova Seda Mairabekovna - Doctor of medicine, specialist in hemostasis, member of the international community for thrombosis and hemostasis ISTH, Scientific center of hemostasis, thrombosis and fetal medicine, 119019, Moscow, Bolshoy Afanasyevsky Pereulok, 22

Слуханчук Екатерина Викторовна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, специалист в области гемостаза, член международного сообщества по тромбозам и гемостазу ISTH, Научный центр Гемостаза, Тромбоза и Фетальной медицины, 119019, г. Москва, Большой Афанасьевский переулок дом 22, e-mail: beloborodova@rambler.ru

Slukhanchuk Ekaterina Viktorovna - Doctor of medicine, specialist in hemostasis, member of the international community for thrombosis and hemostasis ISTH, Scientific center of hemostasis, thrombosis and fetal medicine, 119019, Moscow, Bolshoy Afanasyevsky Pereulok, 22

Статья получена: 05.05.2018 г.

Принята к публикации: 20.05.2018 г.