

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 618.396-039.41-07:616.151.5-074

Ф. М. Канева, А. Л. Фролов, В. Г. Ахметова, Э. К. Хуснутдинова, А. Ж. Гильманов

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа

*Описаны типичные изменения показателей гемостаза в разные сроки гестации. При исследовании плазмы крови у беременных женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным акушерским анамнезом по самопроизвольному и несостоявшемуся аборт в анамнезе выявлены достоверные гиперкоагуляционные отклонения, заключающиеся в снижении показателей МНО и индекса АПТВ, возрастании уровня РФМК на фоне умеренной гиперфибриногенемии и уменьшения активности плазминогена, антитромбина III и протеина С; несколько чаще встречался волчаночный антикоагулянт и мутация Лейден. Выраженность изменений была различной в зависимости от наличия осложнений в анамнезе и текущей угрозы прерывания беременности. Обнаруженные тромбофилические сдвиги могут играть определенную патогенетическую роль в развитии невынашивания беременности.*

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, сдвиги гемостаза, гиперкоагуляция, тромбофилия

F.M. Kaneva, A.L. Frolov, V.G. Akhmetova, E.K. Khusnutdinova, A.Zh. Gilmanov

### THE CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS CONDITION IN WOMEN WITH NON-CARRYING OF PREGNANCY

*The typical changes of hemostasis indicators in different periods of gestation are described. The analysis of blood plasma in pregnant women with menace of miscarriage and compromised anamnestic record on spontaneous or attempted abortion was made. The valid hypercoagulation deviations are detected. They are manifested in the decrease of international normalized ratio indicators and index of activated partial thromboplastin time, the increase of level of soluble fibrin-monomeric complex against the background of mild hyperfibrinogenemia and decrease of activity of plasminogen, antithrombin III and protein C. The lupousus anticoagulant and Leiden mutation occurred more often. The evidence of changes differed depending of presence of complications in the anamnesis and current menace of miscarriage. The established thrombotic shifts can play certain pathogenic role in development of noncarrying of pregnancy.*

**Key words:** non-carrying of pregnancy, hemostasis shift, hypercoagulation, thrombophilia

При физиологической беременности в организме женщины протекает ряд адаптационно-приспособительных процессов, которые направлены на обеспечение адекватного течения гестационного периода, роста и развитие плода. Значительная перестройка в организме беременной затрагивает эндокринную, иммунную, кровеносную, свертывающую системы организма [1, 18].

Изменения в системе гемостаза при беременности связывают с появлением нового, маточно-плацентарного круга кровообращения. По мере развития беременности во всех звеньях свертывающей системы крови происходят адаптационные изменения, направленные на поддержание нормальной деятельности фетоплацентарной системы и равновесия в системе гемостаза, остановку кровотечения из сосудов плацентарной площадки после отделения последа [7, 10, 18].

Функционирование системы гемостаза обеспечивается тесным взаимодействием сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев этой системы [2, 7, 14, 16]. По мере увеличения срока беременности и возрастания концентрации тромбосана  $A_2$  – вазоконстрикторного и прокоагулянтного фактора, продуцируемого тромбоцитами, происходит их активация, сопровождающаяся реакцией высвобождения с выходом в плазму  $\beta$ -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4, уменьша-

ется продолжительность жизни тромбоцитов и ускоряется их продукция. В лабораторных тестах спонтанная агрегация клеток не увеличивается, адгезивность клеток повышается незначительно [8], а АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов возрастает на 20–30% [7, 18]. Отмечается параллельное увеличение протромбинового индекса и уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), особенно к концу III триместра беременности. Эти изменения связывают с возрастанием активности факторов (ф.) внешнего (факторов II, V, VII, X), и внутреннего (факторов VIII, IX, X, XI, XII) путей активации коагуляционного гемостаза. Одним из наиболее важных моментов считается повышение концентрации фибриногена – основного субстрата образования сгустка – на 20–30% в сравнении с нормальными показателями, достигающее максимума перед родами [7, 10, 14].

Начиная со II триместра беременности постепенно снижается антикоагулянтный потенциал крови вследствие уменьшения содержания основного физиологического антикоагулянта – антитромбина III [10, 14, 16, 18]. Уровень протеина С остается неизменным, но наблюдается снижение концентрации его кофактора – свободного протеина S [8]; возможно развитие приобретенной гестационной АПС-резистентности.

Наблюдаются также адаптационные изменения в системе фибринолиза. К окончанию беременности отмечено резкое снижение фибринолитической активности. Несмотря на это, по мере прогрессирования беременности в плазме увеличивается содержание плазминогена, что рассматривается как результат снижения активности тканевого активатора плазминогена (ТАП) и повышения активности ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1), и РАИ-2, синтезируемого в плаценте [8, 10, 18].

По мере увеличения срока беременности возрастает степень тромбинемии, обнаруживаемой по увеличению со-

Для корреспонденции:

Гильманов Александр Жанович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. лаб. диагностики

Адрес: 450076, Уфа, ул. Султанова, 24/74

Телефон: (927) 237-55-82

e-mail: alex\_gilm@yahoo.com

держания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и фибрина (D-димер). Эти изменения связывают с интенсификацией процессов внутрисосудистого свертывания крови, в том числе в маточно-плацентарном кровотоке [7, 8, 10, 14, 16, 18]. На сегодняшний день наиболее доступным, часто выполняемым в отечественных лабораториях и достаточно информативным является тест РФМК, который, хотя и не лишен серьезных аналитических недостатков, достаточно надежно свидетельствует об активации свертывания и фибринолиза, накоплении в крови РФМК, ПДФ и D-димера [4, 14].

При беременности вследствие роста общего коагуляционного потенциала крови практически всегда развивается тромбофилическое состояние. Оно связано с повышением функциональной активности тромбоцитов, ростом концентрации фибриногена, повышением активности факторов II, V, VII, X, XII на 150–200%, фактора VIII на 250–300%, снижением фибринолитической активности крови и активности антитромбина III при некотором уменьшении его содержания. Подобные изменения в системе гемостаза при физиологической беременности считаются необходимыми для нормального формирования фетоплацентарного комплекса. Их развитие связывают с такими морфофункциональными изменениями в спиральных артериях слизистой оболочки матки, как инвазия клеток трофобласта в стенку артерий, замещение толстым слоем фибриноида внутренней эластической мембраны и внутренней меди, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагеновых структур, а также формирование межворсинчатого пространства [16].

Развивающиеся изменения, как правило, не сопровождаются патологической гипертромбинемией и внутрисосудистым диссеминированным свертыванием крови (ДВС), однако могут вести к гиперкоагуляции, которая является результатом нарушения баланса в системе гемостаза в условиях наследственных и/или приобретенных его сдвигов при различных экстрагенитальных заболеваниях. Тромбофилический статус может привести к срыву адаптационных механизмов во время беременности и родов и стать причиной развития акушерских осложнений – задержки роста и развития плода, плацентарной недостаточности, позднего токсикоза (гестоза), гибели плода и др. [3, 8, 10, 16, 18].

Важнейшей целью современной перинатальной медицины является сдвиг акцентов от снижения перинатальной смертности к улучшению здоровья плода и новорожденного [6, 9, 15]. Перинатальную патологию и осложнения беременности рассматривают как взаимосвязанные и взаимозависимые процессы. По данным В. М. Сидельниковой [17], начавшееся прерывание беременности служит наиболее частой (47,6–77,3%) причиной хронического страдания плода и развития фетоплацентарной недостаточности у женщин с привычным невынашиванием беременности. Частота самопроизвольных выкидышей, по данным разных авторов, составляет от 2 до 55%. В свою очередь по мере увеличения числа спонтанных выкидышей возрастает риск прерывания последующих беременностей [17]. На сегодняшний день момент проблема невынашивания беременности стоит достаточно остро. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении этой патологии, ее частота практически не снижается, что обусловлено множественностью этиологических и патогенетических факторов [17]. В настоящее время структура репродуктивных потерь претерпела значительные изменения. Помимо традиционных причин невынашивания (хромосомные, анатомические, эндокринные, инфекционные и иммунные нарушения), в отдельную группу выделена патология системы свертывания крови – наследственные и приобретенные тромбофилии, составляющие 40–75% всех причин потери плода [3, 5, 11].

Выраженность сдвигов в сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном, фибринолитическом и антикоагулянтном звеньях гемостаза определяется особенностями течения бе-

ременности и исходным состоянием свертывающей системы. Эти факторы взаимосвязаны и взаимозависимы; их нарушение нередко приводит к прерыванию беременности в разные сроки, что делает актуальной своевременную диагностику внутрисосудистого тромбообразования и его терапию с использованием специфических и неспецифических методов, влияющих на отдельные звенья патогенеза [16].

*Материалы и методы.* Обследованы 20 здоровых небеременных женщин, составивших группу сравнения, и 377 женщин в возрасте 17–45 лет в разные сроки беременности (I–III триместры). В I-ю группу включили 80 женщин в возрасте 19–48 лет с физиологическим течением беременности, не имеющих в анамнезе случаев невынашивания (СА, внебольничные или несостоявшиеся аборт – НА), во 2-ю – 92 женщины в возрасте 18–42 года с отягощенным анамнезом по невынашиванию, но осложненным течением настоящей беременности и/или клинической картиной угрозы прерывания беременности (УПБ); 3–5-ю группу составили женщины в возрасте 17–45 лет с угрозой прерывания настоящей беременности и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) по СА (3-я группа,  $n = 62$ ), НА (4-я группа,  $n = 106$ ) или их сочетанию – СА и НА (5-я группа,  $n = 37$ ).

Кровь брали утром натощак до приема лекарственных препаратов и выполнения диагностических и лечебных процедур. Кровь получали путем венепункции в пластиковые вакуумные системы Vecton Dickinson, содержащие 3,2% раствор натрия цитрата. Плазму получали путем центрифугирования при 1800 g и комнатной температуре в течение 15 мин (для исследования волчаночного антикоагулянта – дважды), переносили во вторичные пластиковые пробирки с плотной пробкой и замораживали при  $-28^{\circ}\text{C}$  до исследования (хранение в течение не более 1 мес). Оттаивание проводили в воде температуры  $37^{\circ}\text{C}$ , исследование – в течение 1 ч после размораживания и тщательного перемешивания. АПТВ, ПВ (МНО), уровень фибриногена определяли с использованием стандартных тест-наборов НПФ "Технология Стандарт" (Барнаул) на коагулометре МиниЛаб-701М, РФМК – полуколичественным методом с о-фенантролиновым реактивом, активность антитромбина III и плазминогена – хромогенным методом на фотометре Stat Fax 1904+, волчаночный антикоагулянт (ВА), скрининг нарушений в системе протеина С и резистентность фактора Va к действию активированного протеина С (РАПС) – с использованием наборов "Экспресс-Люпус-тест", "Люпус-тест", "Парус-тест" и "Фактор V-PC-тест" фирмы "Технология Стандарт". Подсчет количества тромбоцитов производили на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21 в капиллярной крови, взятой с ЭДТА.

Полученные данные обработаны методами параметрической статистики, различия в тесте Стьюдента считали достоверными при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* В результате исследования показателей гемостаза у женщин с невынашиванием беременности и пациенток контрольной группы получены данные, представленные в табл. 1. Отмечено достоверное уменьшение протромбинового времени плазмы крови (МНО) у женщин с УПБ и НА в анамнезе (4-я группа) и женщин с УПБ и отягощенным акушерским анамнезом по СА и НА (5-я группа) по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (1-я группа).

Время свертывания плазмы в АПТВ-тесте было достоверно уменьшено у женщин с УПБ, СА или НА (3-я и 4-я группы) по сравнению с показателями в контрольной группе. Следует отметить, что у женщин с УПБ и ОАА по СА и НА (5-я группа) достоверных различий АПТВ по сравнению с показателями в контрольной группе не выявлено, что может быть связано с гипокоагуляционным сдвигом в фосфолипид-зависимых лабораторных тестах и косвенно указывать на наличие ВА. По результатам исследований на ВА (см. табл. 1) отмечается достоверное повышение показателя НО во 2,4 и 5-й группах по сравнению с 1-й группой.

Таблица 1

Показатели гемостаза у женщин с невынашиванием беременности ( $X_{cp} \pm S$ )

Показатель	Здоровые небеременные женщины (n = 20)	Группа				
		1-я, контрольная, физиологически протекающая беременность (n = 79)	2-я, УПБ без ОАА (n = 92)	3-я, УПБ + ОАА по СА (n = 62)	4-я, УПБ + ОАА по НА (n = 106)	5-я, УПБ + ОАА по СА и НА (n = 37)
МНО	1,05 ± 0,15	0,98 ± 0,10	0,99 ± 0,10	0,97 ± 0,08	0,94 ± 0,09**	0,93 ± 0,09**
Индекс АПТВ	1,0 ± 0,1	1,01 ± 0,14	1,02 ± 0,13	0,97 ± 0,12*	0,97 ± 0,14*	0,98 ± 0,12
РФМК, мг/дл	3,38 ± 0,02	13,47 ± 6,22	10,27 ± 5,31**	11,31 ± 4,69*	10,3 ± 3,66**	10,69 ± 2,91**
Фибриноген, г/л	3,0 ± 1,0	3,58 ± 0,78	3,38 ± 0,74	3,56 ± 0,86	3,86 ± 0,81*	4,35 ± 0,66**
Антитромбин III, % от рефер. норм. плазмы	107,5 ± 32,5	92,7 ± 15,2	88,0 ± 13,9*	87,6 ± 15,2*	87,8 ± 9,0*	84,3 ± 7,3**
Плазминоген, % от рефер. норм. плазмы	107,5 ± 32,5	110,6 ± 2094	103,5 ± 21,6*	93,7 ± 17,5**	96,1 ± 20,4*	91,5 ± 22,4**
Протеин С (значение НО)	1,7 ± 0,9	1,72 ± 0,75	1,55 ± 0,61	1,38 ± 0,63**	1,44 ± 0,56**	1,39 ± 0,64*
ВА (значение НО)	0,99 ± 0,20	0,97 ± 0,15	1,03 ± 0,15*	0,98 ± 0,15	1,06 ± 0,15**	1,03 ± 0,11*
Тромбоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	235,1 ± 32,2	232,3 ± 45,5	230,9 ± 46,7	231,8 ± 45,5	231,1 ± 44,5	223,6 ± 31,2

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателями в 1-й группе; НО – нормализованное отношение.

Результаты исследований в АПТВ- и ПВ-тестах свидетельствуют о некотором повышении общего коагуляционного потенциала крови за счет увеличения активности факторов внешнего и внутреннего путей активации протромбиназы и о возможном гиперкоагуляционном сдвиге гемостаза у женщин указанных групп по сравнению с показателями в контрольной группе (физиологическое течение беременности). Последние находят подтверждение в результатах теста РФМК, который обычно применяют для оценки степени тромбинемии и эффективности гепаринотерапии [19].

Повышенный уровень РФМК выявлен у беременных во всех группах (см. табл. 1 и 2). Он достоверно отличался от нормальных значений (у небеременных женщин), что свидетельствует о тромбинемии, связанной с активацией свертывания крови. У беременных с ОАА (3-, 4- и 5-я группы) уровень РФМК более 4,0 мг/дл выявлялся несколько чаще (98,3, 98,1 и 97,2% соответственно), чем при физиологически протекающей беременности (1-я группа) и у женщин с УПБ без ОАА (2-я группа).

Повышение уровня РФМК до 10 мг/дл и более свидетельствует о существенной активации системы гемостаза и является маркером тромбофилии [2]. У женщин контрольной группы значения РФМК более 10 мг/дл встречались в 72,5% случаев, что является свидетельством физиологической гиперкоагуляции, связанной с адаптацией системы гемостаза к беременности. В то же время у женщин с УПБ (2-я группа) и невынашиванием беременности (3-я и 4-я группы) на фоне достоверного повышения общего коагуляционного потенциала крови значения РФМК более 10 мг/дл встречались реже (45,6, 61,2 и 52,8% соответственно; табл. 2).

Средние значения РФМК у женщин с УПБ во 2, 3, 4 и 5-й группах были достоверно ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью. Снижение уровня РФМК у женщин с невынашиванием беременности может быть связано с изменением пула метаболитов фибриногена

и сдвигами активности плазмина. С одной стороны, при активации свертывания (тромбофилии, тромбозы, ДВС) из фибриновых сгустков под влиянием плазмина образуется много продуктов деградации фибрина (ПДФ), в том числе D-димеры, обнаружение которых свидетельствует об активации гемокоагуляции и фибринолиза [7]. Достоверное увеличение содержания ПДФ и D-димера в крови женщин с невынашиванием беременности по сравнению с физиологическим ее течением показано во многих работах [3, 8, 13].

С другой стороны, активность плазмина, характеризующая состояние фибринолитической системы, у женщин с УПБ и ОАА во 2–5-й группах составила 91,5–103,5% от нормы и была достоверно ниже значений при физиологически протекающей беременности (110,6%; см. табл. 1), что могло быть связано с увеличением потребления плазминогена в условиях тромбофилической ситуации. Могла сыграть свою роль и активация клеток ретикуло-эндотелиальной системы, захватывающих и утилизирующих ПДФ из крови. Эти факторы способны быть в ряду основных причин некоторого снижения уровня РФМК вследствие относительного замедления фибринолиза и уменьшения образования продуктов распада фибрина у пациенток с УПБ. В то же время некоторое уменьшение активности плазминогена наряду с гиперкоагуляционными сдвигами способно внести дополнительный вклад в развитие тромбофилии у беременных с ОАА.

Важнейшими физиологическими антикоагулянтами являются антитромбин III, протеины С и S; дефекты именно этих факторов занимают ведущее место в развитии тромбофилии. Изменения в прокоагулянтном звене гемостаза вызывают ответную адаптационную реакцию антикоагулянтного и фибринолитического звеньев свертывающей системы. Данные нашего исследования свидетельствуют об определенных особенностях изменений антитромбина III в зависимости от срока гестации (рис. 1).

Показатели активности антитромбина у женщин с УПБ и ОАА (1–5-я группа) составляли 84,3–88,0%

Таблица 2

## Показатели РФМК у женщин с невынашиванием беременности

Показатель	Группа				
	1-я (n = 80)	2-я (n = 92)	3-я (n = 62)	4-я (n = 106)	5-я (n = 37)
РФМК более 4,0 мг/дл	75 (93,7)	84 (91,3)	61 (98,3)	104 (98,1)	36 (97,2)
РФМК более 10 мг/дл	58 (72,5)	42 (45,6)	38 (61,2)	56 (52,8)	27 (72,9)
Пределы концентрации РФМК	3,0–26,0	3,0–28,0	3,5–22,0	3,5–24,0	3,5–19,0

Примечание. В скобках указан процент.

и были достоверно снижены по сравнению с таковыми в контрольной группе (см. табл. 1). Учитывая, что коагуляционный потенциал по тестам АПТВ, ПВ и РФМК у женщин с ОАА во 2–5-й группе имел тенденцию к нарастанию, можно предположить, что снижение активности антитромбина в этих группах связано с его потреблением в условиях тромбофилического статуса.

В I триместре беременности у обследованных женщин из 2–5-й группы активность антитромбина составляла 83,4–

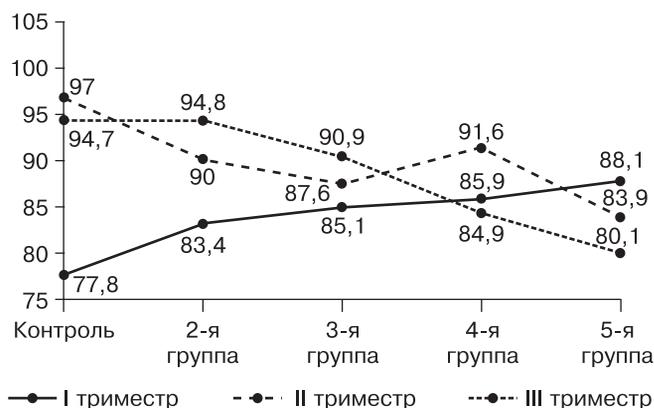


Рис. 1. Изменение активности антитромбина III у женщин с невынашиванием беременности в зависимости от срока гестации.

88,1%, что достоверно превышало показатель в контрольной группе (77,8%). Полученные данные свидетельствуют о реактивном увеличении количества/активности антитромбина в ответ на гиперкоагуляционные сдвиги гемостаза у женщин с ОАА по сравнению с показателями в контрольной группе.

Во II триместре беременности активность антитромбина в исследуемых группах составила 83,9–91,6%, что достоверно ниже, чем в контрольной группе (97,0%). В эти сроки беременности активность антитромбина продолжала нарастать по сравнению с показателями в I триместре (кроме 5-й группы, где активность антитромбина, наоборот, снизилась с 88,1 до 83,9%). Эти данные свидетельствуют о дальнейшем нарастании гиперкоагуляционных сдвигов во II триместре беременности у женщин с ОАА по сравнению с показателями в контрольной группе. У пациенток из 5-й группы наряду с нарастающей гиперкоагуляцией во II триместре отмечается снижение активности антитромбина, что может свидетельствовать об истощении антикоагулянтной системы и явиться причиной развития грубых сдвигов системы гемостаза.

В III триместре активность антитромбина во 2–5-й группе колебалась в пределах 80,1–94,8% от уровня стандарта;

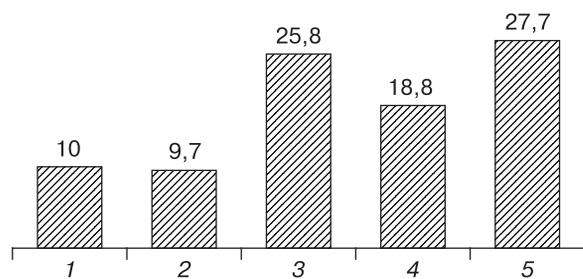


Рис. 2. Частота нарушений (в %) в системе протеина С (НО менее 0,7) в контрольной группе (1-й) и в группах женщин с невынашиванием беременности (2–5-й).

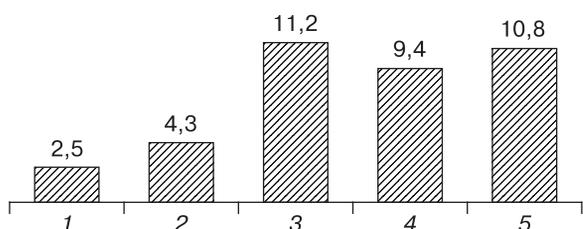


Рис. 3. Частота выявления (в %) РАПС в контрольной группе (1-й) и в группах женщин с невынашиванием беременности (2–5-й).

при этом у женщин с УПБ без отягощенного акушерского анамнеза и с невынашиванием беременности по типу СА (2-я и 3-я группы) активность АТ последовательно нарастала по сравнению с I и II триместрами. У женщин с невынашиванием беременности по типу НА, а также СА и НА (4-я и 5-я группы), напротив указанный параметр в III триместре оказался ниже соответствующих значений в I и II триместрах. Эти данные свидетельствуют об уменьшении по сравнению с показателями при СА и в контрольной группе. Снижение антитромбинового потенциала у женщин с ОАА наряду с гиперкоагуляцией является дополнительным фактором риска развития тромбозов, дезадаптации в системе гемостаза и акушерских осложнений.

У всех обследованных женщин проводили скрининг нарушений в системе протеина С с вычислением НО. В норме его значение превышает 0,7; НО менее 0,7 свидетельствует о нарушениях в системе протеина С, которые могут быть обусловлены тремя основными причинами: дефицитом самого протеина С, его кофактора – протеина S, или резистентностью фактора Va к действию РАПС [4].

У женщин с невынашиванием беременности в 3–5-й группе значения НО были в интервале 1,38–1,44, что достоверно ниже, чем в контрольной группе, но не выходит за границы нормы. У пациенток с угрозой прерывания беременности ОАА НО, хотя и было несколько ниже показателя в контрольной группе, но достоверно не отличалось от последнего (см. табл. 1). В таких условиях информативным показателем может быть доля пациенток с нарушениями в системе протеина С (НО менее 0,7). В контрольной группе этот показатель равнялся 10%, в группе женщин с УПБ без ОАА – 9,7% (рис. 2). У женщин с невынашиванием беременности и ОАА (3, 4 и 5-я группа) "патологические" значения НО выявлялись чаще: в 18,8–27,7% случаев.

У всех женщин, у которых по результатам предварительного теста были выявлены нарушения в системе протеина С (НО менее 0,7), проводили исследование на РАПС с вычислением НО. В норме значение НО было выше 0,8; НО менее 0,8 свидетельствует о резистентности фактора Va к действию РАПС [4]. При невынашивании беременности на фоне ОАА (3–5-я группа) исследования на РАПС показали положительные результаты (НО менее 0,8) у 9,4–11,2% пациенток, что достоверно выше, чем в 1-й (контрольной) группе (2,5%) и во 2-й группе женщин с УПБ без ОАА (4,3%; рис. 3).

Резистентность к действию РАПС является одной из частых причин тромбозов. В 90% случаев РАПС связывают с мутацией фактора V (лейденской мутацией) в гене фактора V. Вследствие этого активированный фактор V из-за замены аминокислоты в положении 506 теряет способность расщепляться под действием РАПС и накапливается, что в свою очередь приводит к дополнительной стабилизации протромбиназного комплекса и повышению скорости образования тромбина. По данным разных авторов, повышение лейденской мутации в общеевропейской популяции составляет 3–15%; точных данных о распространенности патологии в нашей стране нет.

В нашем исследовании частота выявления лейденской мутации у женщин 2, 4 и 5-й групп составила 1,8–2,7%, что несколько выше, чем в контрольной группе (1,25%). В то же время у женщин из 3-й группы с невынашиванием беременности по типу СА лейденская мутация встречалась существенно чаще (8,0%; рис. 4). При анализе случаев РАПС было обнаружено, что наибольшая частота встречаемости РАПС (11,2%), как и лейденской мутации, наблюдается у женщин из 3-й группы (невынашивание беременности по типу СА); РАПС была генетически обусловлена лейденской мутацией в 71,4% случаев; остальные случаи можно считать "приобретенной" РАПС. У женщин с УПБ без ОАА (1-я группа) встречаемость РАПС составила 2,5%, она была обусловлена лейденской мутацией в половине случаев. У пациенток из 2, 5 и 4-й групп доля лейденской мутации в развитии РАПС составила 52,5, 25,0 и 19,1%, в контрольной группе – 50%. Из-за небольшого количества обнаруженных случаев лейденской мутации статистической значи-

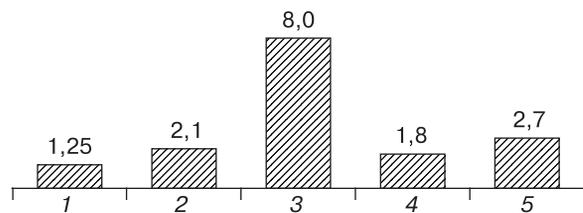


Рис. 4. Частота встречаемости (в %) лейденской мутации в контрольной группе (1-й) и в группах женщин с невынашиванием беременности (2–5-й).

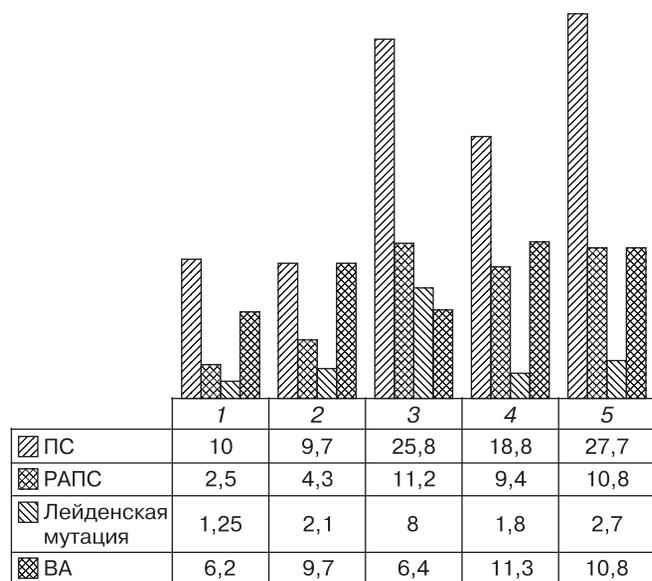


Рис. 5. Частота выявления (в %) нарушений в системе протромбина С и ВА в контрольной группе (1-й) и в группах женщин с невынашиванием беременности (2–5-й).

мости эти показатели не имеют и могут рассматриваться лишь как общие проявления тенденции: наибольшая встречаемость РАФС и ее наиболее частая обусловленность лейденской мутацией отмечена в 3-й группе, наименьшая – в 4-й группе.

Приобретенные формы РАФС чаще связывают с наличием ВА или антифосфолипидным синдромом (АФС), а также с самим фактором беременности (гестационная РАФС) [8] и с приемом эстрогенсодержащих контрацептивов. АФС входит в число наиболее частых причин привычного невынашивания беременности и внутриутробной гибели плода [3, 12, 13]. Лабораторная диагностика АФС базируется на выявлении высокого титра антител к фосфолипидам и ряду белков ( $\beta_2$ -гликопротеину-1, аннексину V, протромбину) и/или эффектов ВА в фосфолипидзависимых тестах АЧТВ и ПВ.

В соответствии с рекомендациями субкомитета по АФС/ВА Комитета по стандартизации Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (2000) для определения ВА используется трехэтапная схема диагностики. На первом этапе она включает проведение скрининговых противовесных фосфолипидчувствительных тестов, на втором – микс-тестов с пулированной нормальной плазмой для исключения дефицита факторов свертывания (при наличии гипокоагуляции), на третьем – тестов коррекции гипокоагуляции компенсирующими фосфолипидами. Для верификации ВА диагностически значимо купирование гипокоагуляции в двух подтверждающих тестах: с разведенным ядом гадюки Рассела (или аналогами) и с нейтрализацией тромбоцитами, сохраняющееся на протяжении 3 и более [14]. В соответствии с описанной процедурой для выявления ВА у всех обследован-

ных использовали комплекс тестов с использованием люпус-чувствительных и люпус-нечувствительных реагентов [14]: АПТВ, ПВ с разведенным тромбопластином, а также леб-токсовый и эхитоксовый тест с разведенными ядами гюрзы и эфы. При выявлении гипокоагуляции проводили тесты коррекции с контрольной плазмой и тромбоцитином.

Результаты тестов на ВА у обследованных женщин представлены на рис. 5. Встречаемость ВА у беременных 3-й группы с СА почти не отличается от показателей в контрольной группе (6,2%). У женщин из 2, 4 и 5-й групп (УПБ без ОАА, УПБ и НА, УПБ и СА и НА в анамнезе) ВА выявляется чаще: в 9,7–11,3% случаев.

**Заключение.** Проведенный анализ основных параметров системы гемостаза у беременных исследуемых групп показал, что у женщин с невынашиванием беременности отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги с достоверным отличием основных показателей гемостаза от таковых у женщин с физиологической беременностью. Отмеченные сдвиги у женщин с невынашиванием беременности формируются вследствие сочетания повышенной активности прокоагулянтов, снижения антикоагулянтной и фибринолитической активности крови. Полученные результаты подтверждают и дополняют сведения о формировании тромбофилического статуса у женщин с невынашиванием беременности, что согласуется с данными других авторов [3, 8, 13]. Своевременное исследование параметров системы гемостаза, выявление патологической гиперкоагуляции и тромбофилии делают возможным проведение рациональной медикаментозной коррекции, направленной как на профилактику тромбозов, так и на снижение риска развития осложнений беременности и перинатальной патологии [2, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Ф. М. // Акуш. и гин. – 1989. – № 11. – С. 6–10.
2. Аляутдина О. С., Смирнова Л. М., Брагинская С. Г. // Акуш. и гин. – 1999. – № 2. – С. 18–23.
3. Баркаган З. С., Сердюк Г. В. // Гематол. и трансфузиол. – 1991. – № 4. – С. 3–5.
4. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., Ньюдиамед, 2001.
5. Баркаган З. С., Момот А. П., Сердюк Г. В., Цыпкина Л. П. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. – М.: Ньюдиамед, 2003.
6. Воробьева Н. А. ДВС-синдром – что нового в старой проблеме? (монография). – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2006.
7. Долгов В. В., Свириной П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.; Тверь, Триада, 2005.
8. Зайнуллина М. С. и др. Тромбофилии в акушерской практике: Учебно-метод. пособие. – СПб.: Издательство Н-Л, 2005.
9. Курцер М. А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
10. Макария А. Д., Мищенко А. Л. // Акуш. и гин. – 1997. – № 1. – С. 38–41.
11. Макария А. Д., Матвеева Т. Е. // Материалы пленума Рос. асоц. врачей акушеров-гинекологов. – М., 2000. – С. 168–172.
12. Макария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: Russo, 2001. – С. 219–285.
13. Макария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003.
14. Момот А. П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.; Формат Т, 2006.
15. Радзинский В. Е., Милованов А. П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА, 2004.
16. Сидельникова В. М., Кирюченко П. А., Ходжаева З. С., Слуклин Т. В. // Акуш. и гин. – 1999. – № 5. – С. 52–54.
17. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002.
18. Сидельникова В. М., Кирюченко П. А. Гемостаз и беременность. – М.: Триада-Х, 2004.
19. Berger R., Garnier Y. // J. Perinat. Med. – 2000. – Vol. 28, N 4. – P. 261–285.
20. Lane D. A., Mannucci P. M., Bauer K. A. et al. // Thromb. Haemost. – 1996. – Vol. 76. – P. 824–834.

Поступила 20.12.11