

© М.С. Зайнулина

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии и кафедра патологической физиологии, Санкт-Петербург

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ТРОМБОФИЛИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

■ Обследованы 72 женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 187 беременных с гестозом и 81 женщина с физиологическим течением беременности. Выявлена прогностическая и диагностическая значимость определения содержания в крови тромбомодулина, фибронектина, D-димера и маркеров врожденных дефектов системы гемостаза при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

■ **Ключевые слова:** преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; дисфункция эндотелия; тромбофилия; маркер; тромбомодулин; фибронектин

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты остается важной акушерской проблемой, несмотря на то что ее частота не превышает 0,52–1,21 % от всех беременностей. Преждевременная отслойка плаценты в 30 % случаев является причиной массивных кровотечений, приводящих к материнской смертности, а также является основной причиной антенатальной гибели плода.

К факторам риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты традиционно относят сосудистые и гемодинамические нарушения у матери, которые наблюдаются при гипертонической болезни, сахарном диабете, хроническом пиелонефрите и гломерулонефрите, васкулитах [1]. В основе нарушения гемодинамики и микроциркуляции, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, развивающихся при гестозе и различной соматической патологии, лежит генерализованная дисфункция эндотелия [2, 3].

Существуют несколько гипотез, объясняющих развитие дисфункции эндотелия при патологическом течении беременности [6, 7]. Наибольшие доказательства получила теория плацентарной ишемии. Абсолютная или относительная плацентарная ишемия может развиваться первично в результате недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии децидуальной оболочки, либо вторично — на фоне диффузной патологии эндотелия, наблюдающейся у пациенток с соматической патологией. В результате ишемии плаценты в кровоток поступают повреждающие эндотелий субстанции, возникает дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью, нарушается региональный кровоток, возникают прогрессирующие нарушения жизненно важных органов и функций плаценты [11, 13].

Все шире обсуждается роль нарушений в системе гемостаза в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Обычно внутрисосудистое свертывание крови при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты связывается с поступлением тромбопластических субстанций из матки в материнский кровоток. Частота сочетаний преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с гестозом, экстрагениальной патологией, зависимость ее клиники от длительности и тяжести гестоза, возникновение одновременно с нарушением функции паренхиматозных органов позволили сформулировать точку зрения, что сама отслойка плаценты является результатом внутрисосудистого свертывания крови при гестозе.

В последние годы получены данные о связи преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с приобретенной и врожденной тромбофилией. Самой частой причиной приобретенной тромбофилии при беременности является антифосфолипидный синдром. Врожденные нарушения тромбообразования впервые привлекли внимание исследователей в 1965 году, когда появилось сообщение о случае венозного тромбоза в результате недостаточности антитромбина III. Известно 80 мутаций

в детерминирующих генах, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. В 1980-е годы установлено, что дефицит протеинов С и S (витамин К-зависимых гликопротеинов плазмы) является важным фактором развития тромбофилии. Известно более 100 специфических генетических мутаций, которые ведут к недостаточности протеина С, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. Наследственный дефицит протеина S описан в 1984 году. Недостаточность протеина S вызывает 32 мутации генов и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Для гетерозиготных носителей характерны тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, артериальные тромбозы, гомозиготный дефект несовместим с жизнью.

Мутация фV Leiden (открыта в 1993 году) является наиболее частой причиной высокого генетически обусловленного риска тромбоза и вызывает развитие резистентности фактора V к активированному протеину С. APC-резистентность обнаруживается у 78 % женщин с венозными тромбозами при беременности, при этом генотип фV Leiden встречается приблизительно в 46 % случаев.

Мутация протромбина G20210 А впервые описана в 1996 году у больных с семейным анамнезом венозных тромбозов, наследуется аутосомно-доминантно. Наличие этой мутации повышает риск тромбоэмболии в 3 раза. Мутация в гене протромбина выявлена у 16,9 % женщин с тромбоэмболическими осложнениями (у женщин с физиологическим течением беременности 1,3 %).

Частота комбинации дефектов фV Leiden и мутации гена протромбина у женщин с тромбоэмболическими осложнениями встречается в 9,3 %. У женщин с физиологическим течением беременности сочетаний подобных дефектов не наблюдается. Наличие двух и более мутаций повышает риск тромбоза почти в 100 раз.

Гипергомоцистеинемия встречается у 8–20 % здорового населения. Наиболее частая форма врожденной гипергомоцистеинемии — гомозиготная форма дефицита цистатион-β-синтетазы (CBS), ее частота составляет 1:250 000–1:335 000 в популяции. Реже наблюдается гомозиготный и гетерозиготный дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Тромбофилия при гипергомоцистеинемии развивается в результате повреждения сосудистой стенки со снижением активности NO, активации и гиперагрегации тромбоцитов в результате повышения уровня TxA₂, а также гиперкоагуляции (активация фXII, фV и тканевого фактора, снижение экспрессии гепаран-сульфата, уменьшение активности t-PA, снижение функции тромбомодулина и активности протеина С).

По данным Г.М. Савельевой [4] у 17 % пациенток с гестозом выявлена гипергомоцистеинемия, у 24,7 % — дефицит протеина S, у 16 % — APC-резистентность и 29,4 % беременных имели антикардиолипиновые антитела. Врожденные нарушения ферментов, регулирующих метионингомоцистеиновый метаболизм, приводили к привычному раннему выкидышу, тромбозам в межворсинчатом пространстве, что способствовало преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, инфарктам плаценты, задержке развития плода.

Классическими симптомами преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты являются боли (в 70 % случаев по данным В.Н. Серова и А.Д. Макария [5]), признаки внутреннего или наружно-внутреннего кровотечения; локальная болезненность матки и прогрессирующая гипоксия плода.

Из дополнительных методов на первом месте стоит ультразвуковое исследование. Оно может быть использовано в диагностике больших гематом и тех, которые кальцифицированы, но не значимо в диагностике острого кровотечения.

К дополнительным методам диагностики относятся определение в материнской крови фетального гемоглобина, однако этот метод недостаточно чувствителен и специфичен [8]. Увеличение в сыворотке матери альфа-фетопротеина, которое во II триместре ассоциируется с 10-кратным увеличением риска преждевременной отслойки плаценты, в III триместре дает большие колебания значений и не является достоверным [9].

Сывороточный СА 125, источником которого является децидуальная ткань, также увеличивающийся в некоторых случаях преждевременной отслойки плаценты, не является чувствительным маркером [16].

Важным показателем является определение ПДФн и ПДФг как маркеров внутрисосудистого расщепления факторов свертывания крови при данной патологии. Даже при незначительной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты наблюдается попадание тромбопластических субстанций тканевого и клеточного происхождения в материнский кровоток, в результате чего развивается гипертромбинемия и внутрисосудистое свертывание крови.

Целью настоящего исследования явилось изучение диагностической ценности определения в крови ряда маркеров функционального состояния эндотелия и тромбофилии у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Материалы и методы

Для выполнения поставленных задач обследовано 340 женщин. В основную группу были включены 72 женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Группы сравнения составили 81 беременная в III триместре физиологически протекающей беременности и 187 беременных в III триместре с гестозом различной степени тяжести.

У 56 женщин (77,8 %) преждевременная отслойка плаценты развилась в III триместре беременности, у 14 женщин (19,4 %) — в начале I периода родов, причем средняя продолжительность родов составила около 1 часа, и у 2 женщин (2,8 %) — в конце II периода родов.

У 59 женщин (81,9 %) преждевременная отслойка плаценты развилась на фоне гестоза, из них у 45 (62,4 %) на фоне легкого течения гестоза-отеков беременных и нефропатии I степени, у 14 (19,5 %) — на фоне тяжелого течения гестоза (нефропатии II, III степени, преэклампсии и эклампсии), у 13 женщин (18,1 %) гестоза не было. У 37 женщин (51,3 %) наблюдалась легкая степень тяжести отслойки плаценты (до 1/6 площади плаценты), у 27 (37,5 %) — средняя степень тяжести (отслойка от 1/6 до 2/3 площади плаценты) и у 8 (11,2 %) — тотальная отслойка плаценты.

Для выполнения поставленной цели проводилось исследование крови на содержание маркеров дисфункции эндотелия: тромбомодулина, растворимых молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1), фактора Виллебранда, фибронектина.

Гемостазиологическое обследование: коагулограмма, скрининг нарушений в системе протеина С, определение APC-резистентности, содержание антитромбина III и D-димера проведено у 72 женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 187 женщин с гестозом и 81 женщины с физиологическим течением беременности. Обследование на врожденные дефекты системы гемостаза: мутацию фV Leiden, полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена, полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1, полиморфизм C677-T в гене MTHFR, полиморфизм P1 A1/A2 в гене GpIIa, мутацию G20210-A в гене протромбина методом ПЦР было проведено у 61 женщины с отслойкой плаценты, 21 женщины с физиологическим течением беременности, и у 54 — с гестозом различной степени тяжести.

Кровь для исследования забирали из локтевой вены в пластиковую или силиконизированную пробирку, содержащую 3,8 %-й раствор натрия лимоннокислого 3-х замещенного (цитрата натрия), соот-

ношение объемов крови и цитрата натрия — 9:1. Кровь центрифугировали при 3000–4000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут. В результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Не допускался анализ плазмы, имеющей сгустки, гемолиз, избыток цитрата натрия и полученной более 2-х часов назад. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -20 до -16°C не более 1 месяца.

Для определения содержания в крови sVCAM-1, sICAM-1 и тромбомодулина использовались реактивы «human sVCAM ELISA», «human sICAM ELISA» и «human sCD141 ELISA» производства Diaclon (Франция). Иммуноферментное определение содержания антигена фактора Виллебранда проведено двухступенчатым «сэндвич-Elisa» методом с использованием набора «КлиниТест-ФВ». Для определения фибронектина использовался набор «ИФА-Фн» производства ЗАО «НВО Иммунотекс». Для определения сочетанного или изолированного дефицита протеинов С и S, а также резистентности фактора V к протеину С использовался набор «Парус-тест» производства «Технология-Стандарт». Для определения резистентности фактора Va к активированному протеину С использовался набор «Фактор V-PC-тест» производства «Технология-Стандарт». Исследование антитромбина-III проводилось методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения с использованием реактива производства «Орион-Диагностика». Специфичное полуколичественное определение в плазме перекрестных дериватов фибрина, содержащих D-димер доменов, проведено путем латексного агглютинационного иммуноанализа. Для определения использовался набор «Фибриностикон».

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программы Statistica for Windows 5.11. Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводилось с использованием критериев Манна-Уитни и модуля ANOVA. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из важнейших методов диагностики дисфункции эндотелия является оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. Не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значитель-

ная часть маркеров функционального состояния эндотелия, кроме эндотелиоцитов, образуются и в других клетках. К высокоспецифичным маркерам дисфункции эндотелия относятся тромбомодулин и растворимые молекулы адгезии — ICAM-1 и VCAM-1. Тромбомодулин является гликопротеином в составе мембраны эндотелия и клеточным рецептором для тромбина. Он превращает протеин С в активную форму, выполняя антикоагулянтную функцию. Содержание тромбомодулина в крови повышается при повреждении эндотелия.

Молекулы адгезии, ICAM-1 и VCAM-1, относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и связываются с интегринами мембран лейкоцитов. Они экспрессируются эндотелиоцитами и частично переходят в кровь при активации эндотелия. Повышение содержания растворимых молекул адгезии в крови является высокоспецифичным маркером дисфункции эндотелия. Повышенная адгезивность эндотелия имеет большое значение в патогенезе атеросклероза, синдрома системной воспалительной реакции и других патологических состояний.

Высокоспецифичным маркером функционального состояния эндотелия является также фактор Виллебранда, способствующий адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию. Другим источником фактора Виллебранда являются тромбоциты. Фибронектин является субэндотелиальным внеклеточным гликопротеином, который обнаруживается также в тромбоцитах и плазме, и является важным фактором адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосуда. В отличие от вышеприведенных маркеров, фибронектин не является строго специфичным маркером дисфункции эндотелия, поскольку синтезируется не только эндотелиоцитами, однако его содержание в крови возрастает при патологии, сопровождающейся повреждением сосудистой стенки.

Результаты нашего исследования показали увеличение содержания тромбомодулина, sICAM-1, фактора Виллебранда, фибронектина в материнском кровотоке при гестозе соответственно степени его тяжести, что свидетельствует об активации и стимуляции эндотелиоцитов при гестозе, максимально выраженном при тяжелом его течении (табл. 1).

Важным для понимания роли дисфункции эндотелия в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты является изучение динамики маркеров дисфункции эндотелия у женщин с отслойкой плаценты, развившейся как на фоне гестоза, так и без явлений гестоза.

Как видно из табл. 2, содержание таких маркеров дисфункции эндотелия, как тромбомодулин, растворимые молекулы адгезии, фактор Виллебранда и фибронектин, при гестозе и при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты на фоне гестоза аналогичной степени тяжести статистически достоверно не отличалось, что свидетельствует в пользу того, что системная дисфункция эндотелия у женщин с отслойкой плаценты в этих группах обследованных обусловлена гестозом.

Особый интерес представляет изучение содержания маркеров дисфункции эндотелия у женщин, у которых преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развивалась без очевидного преморбидного фона. У этой группы обследованных женщин не наблюдалось никаких до- и клинических проявлений гестоза. Кроме того, по возрасту, паритету, данным анамнеза, особенностям течения настоящей беременности эти женщины статистически достоверно не отличались от тех обследованных, у которых беременность протекала физиологически, поэтому сравнение содержания маркеров дисфункции эндотелия в крови проводилось между женщина-

Таблица 1

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с гестозом различной степени тяжести

Группа обследованных	Показатель				
	Тромбомодулин, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл	Фактор Виллебранда, нг/мл	Фибронектин, нг/мл
Физиологическое течение	6,86 ± 0,24	1002,92 ± 28,6	736,34 ± 22,18	115,45 ± 4,38	234,98 ± 9,12
Легкое течение гестоза	7,37 ± 0,13*	1095,82 ± 26,98	786,52 ± 11,86	122,53 ± 2,82*	367,27 ± 12,5**
Тяжелое течение гестоза	8,88 ± 0,35**	1289,12 ± 48,63**	766,65 ± 30,46	150,16 ± 7,08**	493,18 ± 28,21**

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

Таблица 2

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты на фоне гестоза различной степени тяжести

Группа обследованных	Показатель				
	Тромбомодулин, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл	Фактор Виллебранда, нг/мл	Фибронектин, нг/мл
Легкое течение гестоза без отслойки плаценты	7,37 ± 0,13	1095,82 ± 26,08	786,52 ± 11,86	112,53 ± 2,82	367,27 ± 12,5
Легкое течение гестоза с отслойкой плаценты	7,59 ± 0,28	1027,61 ± 41,69	746,22 ± 25,43	122,74 ± 4,16	421,53 ± 31,25
Тяжелое течение гестоза без отслойки плаценты	8,88 ± 0,35	1289,12 ± 48,63	766,65 ± 30,46	150,16 ± 7,08	493,18 ± 28,21
Тяжелое течение гестоза с отслойкой плаценты	8,61 ± 0,64	1301,68 ± 84,96	785,02 ± 42,35	157,5 ± 7,76	496,46 ± 58,19

Таблица 3

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с отслойкой плаценты без гестоза

Группа обследованных	Показатель				
	Тромбомодулин, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл	Фактор Виллебранда, нг/мл	Фибронектин, нг/мл
Без гестоза без отслойки плаценты	6,86 ± 0,24	1002,92 ± 28,6	736,34 ± 22,18	115,45 ± 4,38	234,98 ± 9,12
Без гестоза с отслойкой плаценты	7,51 ± 0,23	900,03 ± 45,89	675,41 ± 33,36	114,45 ± 6,02	321,46 ± 32,69*
* — $p < 0,01$					

ми с отслойкой плаценты без гестоза и практически здоровыми беременными.

Как следует из табл. 3, содержание подавляющего большинства маркеров дисфункции эндотелия, таких, как тромбомодулин, растворимые молекулы адгезии, фактор Виллебранда, статистически достоверно не изменялось. Кроме того, у женщин с отслойкой плаценты без гестоза наблюдалось статистически достоверное увеличение содержания растворимого фибронектина в крови, что, по-видимому, связано с повреждением трофобласта (табл. 3). Содержание тромбомодулина у женщин без гестоза с отслойкой плаценты также имело тенденцию к повышению, однако это повышение не было статистически достоверным (см. табл. 3). Источником повышения содержания тромбомодулина в крови у этих женщин, также, по-видимому, является трофобласт.

Важная роль тромбофилии в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в настоящее время не подвергается сомнению. Однако стандартное исследование свертывающей системы крови, проводимое рутинно в клинической практике и включающее определе-

ние времени свертывания крови, содержания фибриногена, протромбиновый индекс, активированное время рекальцификации, подсчет количества тромбоцитов в венозной крови и плазме, индуцированную АДФ, ристомидином и коллагеном агрегацию тромбоцитов, а также время лизиса эритроцитарного сгустка и цельной крови, не выявило каких-либо отклонений от нормы у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты как на фоне гестоза, так и без него.

Чрезвычайно важным является изучение содержания в крови женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и гестозом показателей антикоагуляционного потенциала крови, и, в частности, содержания основного антикоагулянта — антитромбина III. При преждевременной отслойке плаценты у женщин без гестоза его количество составило $135,15 \pm 11,5$ мг/л, что достоверно ниже, чем у женщин без гестоза без отслойки плаценты ($236,69 \pm 7,3$ мг/л, $p < 0,001$). При отслойке плаценты на фоне легкого течения гестоза также наблюдалось достоверное снижение содержания антитромбина III ($156,58 \pm 8,9$ мг/л) по сравнению с его

содержанием у женщин с легким течением гестоза без отслойки плаценты ($196,96 \pm 4,54$ мг/л, $p < 0,001$). У женщин с отслойкой плаценты на фоне тяжелого течения гестоза не отмечено достоверных различий содержания исследуемого показателя по сравнению с тяжелым течением гестоза без отслойки плаценты ($132 \pm 7,02$ мг/л и $143,45 \pm 7,3$ мг/л соответственно). Во всех группах женщин с отслойкой плаценты и в группе женщин с тяжелым течением гестоза содержание антитромбина III было ниже границы нормы, характерной для физиологических колебаний этого показателя, что свидетельствует о важной роли дефицита антитромбина III в развитии этих грозных осложнений беременности.

Нами также был проведен скрининг нарушений в системе протеина С у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, который не выявил статистически достоверного увеличения количества женщин с APC-резистентностью.

Таким образом, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты как на фоне гестоза, так и без гестоза, выявляется снижение содержания антитромбина III, в то время как достоверного увеличения частоты нарушений в системе протеина С и APC-резистентности в этих группах обследованных не выявлено.

С целью выявления активации внутрисосудистой коагуляции женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и гестозом были обследованы на

содержание в крови D-димера. У 30,8 % женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты без гестоза, 17,8 % женщин с отслойкой плаценты на фоне легкого течения гестоза и у 35,8 % женщин с отслойкой плаценты на фоне тяжелого течения гестоза выявлено повышение содержания D-димера в крови выше 500 нг/мл. В группах сравнения повышение количества D-димера в крови наблюдалось в статистически достоверно более низком проценте случаев: у 3,7 % женщин без гестоза без отслойки плаценты, у 2,1 % женщин с легким течением гестоза без отслойки плаценты и у 18,5 % обследованных с тяжелым течением гестоза без отслойки плаценты ($p < 0,001$). Это свидетельствует о процессах перекрестной полимеризации фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови, наблюдающегося в момент развернутой клинической картины преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Следовательно, при отслойке плаценты как на фоне гестоза, так и без клинической картины гестоза, наблюдается дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III) и активация внутрисосудистой коагуляции (повышение содержания D-димера).

Важным патогенетическим фактором преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты может служить наличие врожденных дефектов системы гемостаза, которые создают неблагоприятный преморбидный фон и способствуют проявлению гиперкоагуляции в межворсинчатом пространстве. Как видно из таблицы 4, у женщин

Таблица 4

Частота врожденных дефектов системы гемостаза у женщин без отслойки плаценты и с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты

Показатель	Группа		
	Обследованные без отслойки плаценты n = 75	Обследованные с отслойкой плаценты n = 61	Всего N = 136
Мутация фактора V Leiden	8 (10,7 %)	3 (5 %)	11 (8,1 %)
Полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена	20 (26,7 %)	12 (19,7 %)	32 (23,6 %)
Полиморфизм C677-T в гене MTHFR	22 (29,4 %)	38** (62,3 %)	60 (44,2 %)
Полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1	17 (22,7 %)	15 (24,6 %)	32 (23,6 %)
Полиморфизм PI A1/A2 в гене GpIIIa	8 (10,7 %)	18* (29,5 %)	26 (19,2 %)
Мутация G20210-A в гене протромбина	1 (1,4 %)	2 (3,3 %)	3 (2,2 %)
* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$			

с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты наблюдалась достоверно более высокая частота встречаемости полиморфизма C677-T в гене MTHFR (62,3 % по сравнению с 29,4 % у женщин без отслойки плаценты) и частоты полиморфизма PI A1/A2 в гене Gr IIIa (29,5 % по сравнению с 10,7 % у обследованных без отслойки плаценты).

Мы не выявили гомозиготных мутаций фактора V. Гомозиготный полиморфизм MTHFR наблюдался у 4 женщин с отслойкой плаценты (6,6 %), гомозиготный полиморфизм в гене фибриногена — у 2 женщин с отслойкой (3,3 %) и 4 женщин с гестозом (9,1 %), гомозиготный полиморфизм рецепторов тромбоцитов — у 2 женщин с отслойкой (3,3 %). Все обследованные с полиморфизмом PAI-1 были гомозиготны.

У женщин с преждевременной отслойкой плаценты выявлено достоверное увеличение процента сочетания двух и более полиморфизмов генов факторов, регулирующих гемостаз и достоверно меньшее число женщин, не имеющих врожденных дефектов системы гемостаза. Так, сочетание трех дефектов наблюдалось в 18,1 % случаев, сочетание двух дефектов — в 26,3 % случаев и отсутствие дефектов — в 14,8 % случаев, в то время как при физиологическом течении беременности сочетание трех дефектов не наблюдалось, сочетание двух дефектов было в 4,8 % и отсутствие врожденных дефектов системы гемостаза — у 64 % обследованных ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно).

Попытки обнаружить высокоспецифичные маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты предпринимались неоднократно, однако подтверждения своей специфичности в процессе дальнейших исследований не получали.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты имеет характерную клиническую картину и патогномоничные симптомы, в связи с чем часто не требует дополнительных методов диагностики. Кроме того, отслойка плаценты является urgentной акушерской ситуацией, угрожающей жизни плода и матери, а также способствующей развитию необратимых изменений в матке, приводящих к необходимости удаления детородного органа, поэтому в подавляющем большинстве случаев требует экстренного родоразрешения, что исключает применение диагностических вмешательств, требующих длительного времени.

Тем не менее, поиск специфических маркеров отслойки плаценты продолжается, что связано с попыткой найти показатели, обладающие высокой прогностической ценностью.

U. Magriples и соавт. [10] полагают, что исследование содержания в крови тромбомодулина является более специфическим маркером преждевременной отслойки плаценты, чем определение фетального гемоглобина, CA125 и ультразвуковое исследование. При содержании в плазме крови свыше 6,0 нг/мл чувствительность его и специфичность составила 87,5 % и 76,5 % соответственно. Однако необходимо отметить, что авторы исключили из исследования женщин с гестозом, поскольку при гестозе тромбомодулин повышен. То есть тромбомодулин был предложен как диагностический маркер отслойки плаценты, развившейся без клинической картины гестоза. На наш взгляд, такое деление нецелесообразно.

Представляет интерес сообщение о диагностической ценности определения фибронектина в крови матери с целью прогнозирования ВЗРП. Так, X. Wang и соавт. [15] определяли фибронектин в сроках 24–34 недели. У тех женщин, у которых развился в последующем ВЗРП, уровень фибронектина был достоверно выше. При содержании фибронектина 472 нг/мл чувствительность, специфичность и положительная прогностичность были: 57,14 %, 95,69 % и 61,54 % соответственно.

Мы не выявили достоверных изменений содержания тромбомодулина у женщин с отслойкой плаценты без гестоза по сравнению со здоровыми беременными, в то время как фибронектин был статистически достоверно повышен в этой группе обследованных. При отслойке плаценты, сопровождающей развернутую клиническую картину гестоза, тромбомодулин и фибронектин были в равной степени повышены и в основной группе, и в группе сравнения. Таким образом, эти показатели являются важными маркерами дисфункции эндотелия, сопровождающей как развернутую клиническую картину гестоза, так и тех осложнений, которые на его фоне развиваются.

Общеизвестно, что отслойка плаценты сопровождается активацией внутрисосудистой коагуляции. Однако является ли гиперкоагуляционный синдром состоянием, предшествующим отслойке плаценты? Коагулограммы тех беременных, у которых в последующем развилась отслойка плаценты, показали, что гиперкоагуляционный статус для этой группы женщин не характерен. По данным литературы, при начавшейся отслойке плаценты и живом плоде коагулопатия встречается реже, чем при мертвом плоде, когда она наблюдается в 30–35 % случаев [13]. Тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени и гипофибриногенемия имеют чувствительность до 20 %. Определение D-димера

является более чувствительным маркером, его чувствительность составляет 67 % [12].

Мы исследовали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностичность и диагностическую точность превышения предела физиологических колебаний в крови содержания тромбомодулина выше 7,9 нг/мл, фибронектина выше 480 мкг/мл и D-димера выше 500 нг/мл для диагностики преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Эти показатели составили для тромбомодулина 42,86 %, 60,85 %, 26,55 %, 76,33 % и 56,38 %, для фибронектина — 41,43 %, 83,09 %, 44,62 %, 81,19 % и 72,79 % и для D-димера — 27,78 %, 93,66 %, 54,05 %, 82,84 % и 79,71 % соответственно.

Таким образом, наибольшей специфичностью, положительной и отрицательной прогностичностью и диагностической точностью обладает выявление увеличения содержания в крови D-димера, а наибольшей чувствительностью — повышение содержания тромбомодулина.

Были исследованы также чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностичность и диагностическая точность наличия некоторых часто встречающихся в группе женщин с отслойкой плаценты полиморфизмов генов, кодирующих факторы, принимающих участие в регуляции свертывания крови. Для полиморфизма в гене MTHFR эти показатели составили 62,3 %, 70,67 %, 63,33 %, 69,74 % и 66,91 %, а для полиморфизма в гене рецепторов тромбоцитов GpIIb/IIIa — 29,51 %, 89,33 %, 69,23 %, 60,91 % и 62,5 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольшей специфичностью и положительной прогностичностью обладает определение полиморфизма в гене GpIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, а наибольшей чувствительностью, отрицательной прогностичностью и диагностической точностью обладает метод определения полиморфизма в гене MTHFR.

Таким образом, определение содержания в крови ряда маркеров дисфункции эндотелия, таких, как тромбомодулин и фибронектин, а также маркера внутрисосудистого свертывания крови D-димера и маркеров врожденных дефектов системы гемостаза, таких, как полиморфизм C677-T в гене MTHFR и полиморфизм P1 A1/A2 в гене GpIIb/IIIa является диагностически и прогностически значимым в диагностике пре-

ждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Литература

1. Айламазян Э.К. и др. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб., Изд-во Н-Л, 2002. — 432 с.
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. // Ж. акуш. жен. болезн. — 1998. — Т. XLVII, Вып. 1. — С. 19–23.
3. Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. // Ж. акуш. жен. болезн. — 1997. — Т. XLVII, Вып. 1. — С. 59–62.
4. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. // Акуш. и гин. — 2000. — № 3. — С. 3–5.
5. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М.: Медицина. — 1987. — 288 с.
6. Brown M.A. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1995. — Nov., 22(11). — P. 781–91.
7. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts // Am. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Nov., 179(5). — P. 1359–75.
8. Emery C.L., Morway L.F., Chung-Park M. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — Nov. 1995. — 119(11). — P. 1032–7.
9. Katz V.L., Chescheir N.C., Cefalo R.C. Unexplained elevations of serum alpha-fetoprotein // Obstet. Gynecol. Surv. — Nov. 1990. — 45(11). — P. 719–26.
10. Magriples U., Chan D.W., Bruzek D., Copel G.A., Hsu C. Thrombomodulin: a new marker for placental abruption // Thromb. Hemost. — 1999. — 81. — P. 32–4.
11. Mattar F., Sibai B.M. Eclampsia.VII. Risk factors for maternal morbidity // Am. J. Obstet. Gynaecol. — 2000. Feb. — 182(2). — P. 307–12.
12. Nolan T.E., Smith R.P., Devoe L.D. // Am. J. Obstet. Gynecol. — Aug. 1993. — 169(2Pt1). — P. 265–8, discussion P. 268–9.
13. Pritchard J.A., Brekken A.L. // Am. J. Obstet. Gynecol. Mar. 1, 1967. — 97(5). — P. 681–700.
14. Vinatier D., Monnier J.C. // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. — 1995. Aug. — 61(2). — P. 85–97.
15. Wang X., Xiong G., Zhu Y. // J. of Tongji Medical University. — 2001. Jan. — 21(3). — P. 253–5.
16. Williams M.A., Hickok D.E., Zingheim R.W. et al. // Obstet. Gynecol. — Nov. 1993. — 82(5). — P. 808–12.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN DIAGNOSTICS OF ABRUPTIO PLACENTAE

Zainulina M.S.

■ **Summary:** We studied 72 cases of abruptio placentae, 187 cases of gestosis and 81 cases of normal pregnancy. It was revealed that thrombomodulin, fibronectin, D-dimer blood level and congenital defects of hemostasis markers screening are valuable for diagnostics and prognosis of abruptio placentae.

■ **Key words:** abruptio placentae; endothelial dysfunction; thrombophilia; marker; thrombomodulin; fibronectin