

Молекулярные и генетические факторы тромбофилии при развитии тромбозов в акушерстве

 Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Ли

*Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета
с курсом ФУВ акушерства и гинекологии РГМУ*

Известно, что беременность является провоцирующим фактором для развития тромботических осложнений, особенно у женщин с **варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВНК)**. Предложено несколько патогенетических механизмов, объясняющих эту зависимость:

- сдавление беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен;
- увеличение объема циркулирующей крови во время беременности;
- изменение реологии крови;
- воздействие гормональных факторов;
- недостаточность венозных клапанов.

Однако до конца не ясно, почему эти факторы оказывают свое негативное действие не на всех беременных, а лишь на некоторых.

Анализ современных представлений о профилактике и лечении **тромбоэмболических осложнений** у беременных с ВБВНК показывает сохраняющуюся актуальность данного вопроса и необходимость дальнейших научных изысканий в этом направлении, несмотря на достигнутые значительные успехи. Достаточно вспомнить, что венозный тромбоз и **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** во время беременности и в послеродовом периоде встречаются в 5,5 раза чаще, чем у небеременных женщин, а после родов — в 3–6 раз чаще, чем до родов. Частота тромбоэмболических осложнений в акушерстве варьирует от 0,6 до 5,0 на 1000 родов.

Тромбозы в системе нижней полой вены и ТЭЛА, осложняя течение беременности,

родов и послеродового периода, создают реальную угрозу для жизни и здоровья матери и плода, во многом предопределяя рост перинатальной и материнской смертности.

Молекулярные и генетические факторы тромбофилии

Среди молекулярных факторов, участвующих в развитии тромботических осложнений, нельзя не упомянуть о фибронектине. **Фибронектином** называют семейство высокомолекулярных гликопротеинов, которые обнаруживаются в растворимой форме в крови и других внеклеточных жидкостях, а в нерастворимой форме — в составе соединительной ткани, в базальной мембране и на поверхности клеток. Синтез фибронектина осуществляют гепатоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, хондроциты и миобласты.

С увеличением срока гестации отмечается значительное увеличение уровня плазменного фибронектина, особенно в III триместре.

Срок беременности, нед	Средняя концентрация фибронектина, мг/л
7–13	389
30–33	397
34–37	459
38–41	498

Полученные результаты объясняются возможным увеличением синтеза фибронектина и его высвобождения в плазму, наряду с этим не исключается снижение его

катаболизма у беременных. Предполагается, что синтез фибронектина повышается за счет эндотелиоцитов развивающихся сосудов плаценты. Уровень фибронектина тесно коррелирует со степенью тяжести гестоза, достигая при тяжелых формах 1000 мг/л и более, а через 6 мес после родов он снижается до исходного уровня.

Установлено, что сам по себе фибронектин в больших концентрациях может значительно подавлять агрегацию и адгезию тромбоцитов на таких субстратах, как фибриноген и фактор Виллебранда. Связываясь с фибриновыми волокнами и тромбоцитами, фибронектин включается в формирующийся тромб и способствует его консолидации. Также фибронектин принимает активное участие в формировании микроагрегатов крови как за счет включения в фибриновые сгустки, так и активируя хемоаттракцию тромбоцитов, гранулоцитов и моноцитов.

Важнейшая роль в возникновении артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий принадлежит **наследственным и приобретенным тромбофилиям**, среди которых:

- антифосфолипидный синдром;
- мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
- мутация Лейдена (гена фактора V свертывания крови);
- мутация гена протромбина G20210A;
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеинов C, S и др.

Риск тромбозов и тромбоэмболий у беременных с данными видами тромбофилий повышается в десятки раз.

С открытием связи между повышенными концентрациями **гомоцистеина** и различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы появился интерес к ферментам, участвующим в обмене гомоцистеина, и связи их активности с патологией во время беременности: тромботическими ос-

ложениями, гестозом, отслойкой плаценты и др.

Одним из важных факторов, способствующих росту гомоцистеина в крови, является наследственная предрасположенность. Наиболее изученным является **дефект фермента МТГФР**. МТГФР обеспечивает превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат, являющийся главной формой циркулирующей в организме фолиевой кислоты. Фолиевая кислота используется во многих биохимических путях, включая метилирование гомоцистеина и других веществ и синтез нуклеотидов. Ген МТГФР находится на первой хромосоме в локусе 1p36.3. Существует несколько аллелей этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность МТГФР, но большинство из них очень редки. Практическое значение имеют два аллеля: термолабильный аллель С677Т и аллель А1298С (иногда обозначается как С1298А). Аллель С677Т является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин заменен на валин. При этом нормальный генотип обозначается как СС (на обеих хромосомах нормальные варианты гена), гетерозиготный — как СТ (носительство, на одной хромосоме — нормальный ген, а на другой — мутантный), гомозиготный по мутантному аллелю — как ТТ (на обеих хромосомах мутантный ген).

Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, что значительно повышает риск развития тромбозов. Не все детали механизма патологического действия гипергомоцистеинемии до конца изучены, но многое уже известно. Тромбогенное действие гомоцистеина может быть связано с повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простаглицлина, активацией фактора V, торможением активации протеина С, подавлением экспрессии тромбомодулина, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками.

Кроме того, высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Образование микротромбов и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду **акушерских осложнений**. Нарушения плацентации и фетоплацентарного кровообращения могут быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и бесплодия в результате дефектов имплантации зародыша. На более поздних стадиях беременности гипергомоцистеинемия является причиной хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Это приводит к рождению детей с низкой массой тела, снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и целому ряду осложнений периода новорожденности.

Следует помнить, что гипергомоцистеинемия может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома.

Последние исследования указывают на то, что гомоцистеин угнетает несколько антикоагулянтных механизмов, которые опосредованно активируют участие эндотелия в патологическом процессе, в результате чего умеренно повышенные уровни гомоцистеина могут привести не только к артериальным тромбозам и атеросклерозу, но также и к тромбозу вен.

Материал и методы исследования

Целью нашего исследования было изучение связей между наследственными факторами тромбофилии и риском развития тромбоза у женщин во время беременности и в послеродовом периоде.

Исследовались беременные, поступившие в родильное и хирургическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова за период

2002–2005 годы. Нами были выделены **пять групп пациенток**:

1-я группа – контрольная группа (практически здоровые беременные);

2-я группа – беременные с ВБВНК без тромботических осложнений;

3-я группа – беременные с ВБВНК и тромботическими осложнениями в анамнезе (в том числе и во время настоящей беременности, но не на момент исследования);

4-я группа – беременные с ВБВНК и острым тромботическим процессом на момент исследования (в данной группе были выделены две подгруппы: 4а – с тромбофлебитом подкожных вен, 4б – с тромбозом в системе глубоких вен голени, подвздошной и нижней полой вен, а также с ТЭЛА);

5-я группа – беременные без признаков ВБВНК и с острым тромбозом в системе глубоких вен.

В каждую группу было включено по 30 женщин. В дополнение к общеклиническим методам обследования изучали свертывающую систему крови, в том числе показатели активности тромбообразования. Также исследовали кровь на наличие наследственных факторов тромбофилии: мутации гена МТГФР, мутации Лейдена и мутации гена протромбина G20210A; определяли концентрации гомоцистеина и фибронектина в плазме. Из специальных методов проводилось ультразвуковое сканирование сосудов нижних конечностей.

Результаты исследования

Группы были сопоставимы по возрасту, перенесенным заболеваниям (кроме предмета изучения), акушерскому и гинекологическому анамнезу. Средний возраст обследованных составил $27,6 \pm 4,5$ года (от 17 до 38 лет). Максимальное количество тромбозов отмечено у пациенток в возрастном диапазоне от 25 до 38 лет.

Результаты **гемостазиологического исследования** представлены в таблице. Как видно из приведенных данных, наиболее выраженные изменения показателей были в 4-й

Параметры гемостаза в обследованных группах

Группы	ИТП, усл. ед.	Активность антитром- бина III, %	Протеин С, %	Д-димер, ед.	РКМФ
1	8 ± 3	73 ± 5	72 ± 4	12 ± 3	Отрицательные
2	6,5 ± 2	80 ± 5	82 ± 7	24 ± 4	Отрицательные/слабоположительные
3	9,7 ± 2	85 ± 10	87 ± 5	42 ± 5	Слабоположительные
4	11,4 ± 15	117 ± 5	110 ± 5	52 ± 15	Резкоположительные
5	10 ± 2	121 ± 2	128 ± 2	56 ± 14	Резкоположительные
Нормальные показатели	6–12	75–125	70–130	<20	Отрицательные

Обозначения: ИТП – индекс тромбодинамического потенциала, РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина.

и 5-й группах. У беременных с острым тромботическим процессом на момент исследования наиболее выраженные изменения отмечены в таких показателях, как Д-димер и РКМФ. Увеличение таких параметров, как антитромбин III и протеин С, свидетельствует об активности тромбообразования.

При исследовании плазмы на содержание **фибронектина** была выявлена следующая закономерность (рис. 1). При хроническом синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и эндотелиальной дисфункции наблюдается выраженное повышение концентрации фибронектина и ее снижение при остром тромботическом процессе.

Мутация Лейдена (рис. 2) чаще встречалась как в группе только с ВБВНК, так и у беременных с острым тромботическим процессом на момент исследования, причем значительно чаще в подгруппе с тромбозом глубоких вен.

В ходе исследования была выявлена **отягощенная наследственность** по тромбозам у беременных группы 4а в 81,2% случаев, а в группе 4б – в 50%. Среди больных с тромбозом без ВБВНК (5-я группа) наследственность была отягощена всего в 3,5% случаев. Обращало на себя внимание, что ВБВНК, впервые выявленная во время данной беременности, в 34% случаев возникла в I–II триместрах.

В результате проведенного исследования можно предположить наличие связи между частотой тромботических осложнений у беременных с варикозной болезнью и **гипергомоцистеинемией** (рис. 3), обусловлен-

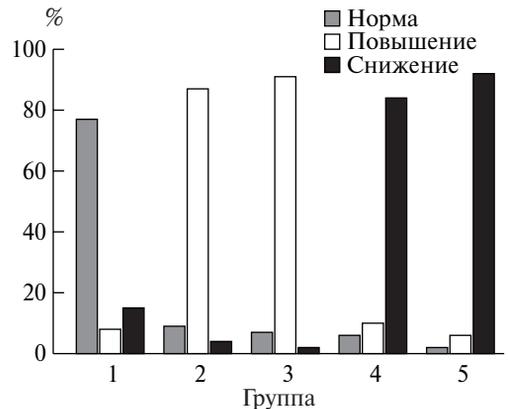


Рис. 1. Частота обнаружения нормального и измененного уровня фибронектина в обследованных группах.

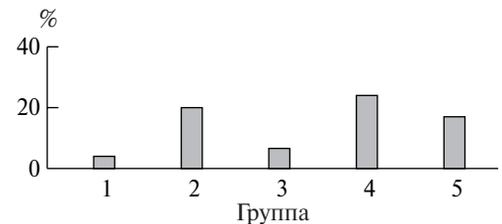


Рис. 2. Частота мутации Лейдена в обследованных группах.

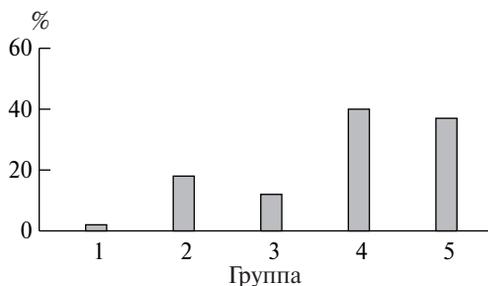


Рис. 3. Частота гипергомоцистеинемии в обследованных группах.

ной полиморфизмом гена МТГФР и в меньшей степени мутацией Лейдена (гена, кодирующего фактор V). Более выраженная гипергомоцистеинемия выявлялась у беременных с острым тромбозом на момент исследования, менее выраженная – у пациенток с тромбозом в анамнезе. При этом на фоне ВБВНК чаще выявлялась мутация гена МТГФР, а в случаях впервые возникшего тромбоза (без ВБВНК) чаще имел место полиморфизм гена фактора V (мутация Лейдена).

Наследственность по тромбозам отягощена, как правило, у беременных с тромбозом подкожных вен, развившимся на фоне ВБВНК, и мало прослеживается в случаях впервые возникшего тромбоза (особенно тромбоза глубоких вен и ТЭЛА) – в отсутствие варикозной болезни.

Имея в виду всё вышесказанное, следует обратить внимание на роль наследственных и молекулярных факторов тромбофилии в развитии тромботических осложнений у беременных с ВБВНК. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление причин развития тромбозов у беременных без варикозной болезни вен нижних конечностей и разработку методов их прогнозирования.

Рекомендуемая литература

- Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.
- Балуда В.П., Михайлов В.Д., Эристави З.А. и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии и акушерстве. Томск, 1976.
- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., 1980.
- Виноградов А.В., Новиков Ф.Е. Тромбоэмболия основного ствола и главных ветвей легочной артерии // Актуальные вопросы гемостазиологии / Под ред. Петровского Б.В., Чазова Е.И., Андреева С.В. М., 1979. С. 156–161.
- Гузев И.И. Новая генетика (геномика) в профилактике осложнений беременности // www.cir.msk.ru
- Гуртовой Б.Л., Серов В.Н., Макацария А.Д. Гнойно-септические заболевания в акушерстве. М., 1981.
- Кулаков В.И., Черная В.В., Балуда В.П. Острый тромбоз вен нижних конечностей в акушерстве. М., 1982.
- Макацария А.Д. Гемостазиологические аспекты акушерских кровотечений // Акуш. и гинек. 1985. № 1. С. 22–28.
- Малиновский Н.Н., Савчук В.Д. Специфическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии // Противотромботическая терапия в клинической практике: Тез. докл. Международной конференции. М., 1979. С. 99–101.
- Савельев В.С. Современное состояние и пути развития проблемы легочной тромбоэмболии // Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: Сб. науч. тр. М., 1980. С. 97–101.
- Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. М., 1979.
- Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. М., 1987.
- Серов В.Н., Маркин С.А. Лечение геморрагического шока в акушерстве // Акуш. и гинек. 1985. № 1. С. 19–22.
- Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., 1977.