

© Г. К. Рапильбекова,
Н. М. Мамедалиева

Республиканский научно-исследовательский
центр охраны здоровья матери и ребенка,
Алматы, Казахстан

РОЛЬ ТРОМБОФИЛИИ В ГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА У ЖЕНЩИН КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

■ У 62 % пациенток с синдромом потери плода было установлено наличие приобретенной, наследственной или мультигенной тромбофилии. Приобретенная форма тромбофилии, к которой относится антифосфолипидный синдром, была обнаружена у 26 % пациенток. Генетически обусловленная тромбофилия, к которой относятся мутация MTHFR C677T, мутация FV Leiden и мутация гена протромбина G20210A, обнаружена у 53 % пациенток. При этом мутация фермента MTHFR выявлена у 41 % беременных, из них у 37 % — гетерозиготная форма, а у 4 % — гомозиготная форма. Мутация Leiden в гене фактора V обнаружена у 9 %, и во всех случаях гетерозиготная форма. Мутация гена протромбина G20210A выявлена у 4 % пациенток, и во всех случаях гетерозиготная форма. Мультигенная форма тромбофилии была обнаружена у 18 % пациенток.

■ **Ключевые слова:** синдром потери плода; антифосфолипидный синдром; наследственная тромбофилия; мутации фактора FV Leiden; протромбин G20210A; полиморфизм C677T в гене MTHFR

В последние годы большое внимание уделяется наследуемым, а иногда и приобретенным в процессе жизни дефектам плазменных белков крови, которые обуславливают предрасположенность к тромбообразованию и являются самостоятельным фактором риска развития тромбозов, так называемым генетически детерминированным формам тромбофилии. Проведенный анализ многих исследований позволил выделить тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности. По данным разных авторов роль тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода составляет 40–75 % [1–4, 6, 7].

Среди приобретенных форм тромбофилии самой распространенной остается антифосфолипидный синдром (АФС). В последние годы достигнуты большие успехи в разработке клинических и лабораторных критериев диагностики АФС, в понимании механизма тромбофилии, обусловленной циркуляцией АФА и связанными с этим осложнениями беременности.

Среди множества наследственных форм тромбофилии важная роль в структуре репродуктивных потерь и акушерских осложнений принадлежит мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), а также мутации фактора V (Leiden) и протромбина [5, 8, 9]. Учитывая наиболее высокую частоту этих мутаций среди причин синдрома потери плода возникает необходимость их скрининга в группах риска, что позволит установить причину и патогенетически правильно проводить профилактику невынашивания беременности.

Наличие значительных межэтнических и междрасовых различий вышеуказанных мутаций вызывает огромный интерес в изучении их распространенности у женщин казахской популяции с синдромом потери плода.

Цель исследования

Определить роль и частоту приобретенной и генетически обусловленной тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции.

Материалы и методы исследования

Для достижения указанной цели нами проведено обследование 100 беременных с синдромом потери плода в анамнезе (основная группа) и 100 беременных с нормальной репродуктивной функцией (контрольная группа) в казахской популяции. Диагностика АФС проводилась с помощью определения волчаночного антикоагулянта в сыворотке крови. Выявление генетически обусловленных форм тромбофилии проводилось методом молекулярно-генетического анализа в 3 этапа:

Таблица

Частота различных форм тромбофилии в исследуемых группах

Формы тромбофилии	Основная группа (n = 100)		Контрольная группа (n = 100)		p
	абс. число	M ± m, %	абс. число	M ± m, %	
Тромбофилия:	62	62,0 ± 4,9	28	28,0 ± 4,5	< 0,001
приобретенная	26	26,0 ± 4,4	1	1,0 ± 1,0	< 0,001
генетически обусловленная	53	53,0 ± 5,0	27	27,0 ± 4,4	< 0,001
мультигенная	18	18,0 ± 3,6	—	—	—
АФС:	26	26,0 ± 4,4	1	1,0 ± 1,0	< 0,001
изолированная	13	13,0 ± 3,4	1	1,0 ± 1,0	< 0,001
мультигенная	13	13,0 ± 3,4	—	—	—
MTHFR:	41	41,0 ± 4,9	24	24,0 ± 4,3	< 0,01
гомозиготная форма	4	4,0 ± 2,0	1	1,0 ± 1,0	—
гетерозиготная форма	37	37,0 ± 4,8	23	23,0 ± 4,2	< 0,02
изолированная	28	28,0 ± 4,5	24	24,0 ± 4,3	—
мультигенная	13	13,0 ± 3,4	—	—	—
FV Leiden (гетерозиготная форма):	9	9,0 ± 2,9	3	3,0 ± 1,7	< 0,05
изолированная	4	4,0 ± 2,0	3	3,0 ± 1,7	—
мультигенная	5	5,0 ± 2,2	—	—	—
PGM (гетерозиготная форма):	4	4,0 ± 2,0	—	—	—
изолированная	2	2,0 ± 1,4	—	—	—
мультигенная	2	2,0 ± 1,4	—	—	—

выделение ДНК, амплификация (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)), рестрикция.

Результаты исследования и обсуждение

У 62 беременных основной группы (62,0 ± 4,9 %) и у 28 беременных контрольной группы (28,0 ± 4,5 %) было установлено наличие приобретенной, генетически обусловленной или мультигенной тромбофилии (p < 0,001). Данные о частоте различных форм тромбофилии в исследуемых группах представлены в таблице.

Приобретенная форма тромбофилии, к которой относится антифосфолипидный синдром, была обнаружена у 26 пациенток (26,0 ± 4,4 %; p < 0,001) основной группы, в контрольной группе — у 1 (1 %). При этом у 13 пациенток с АФС (13,0 ± 3,4 %; p < 0,001) обнаружен изолированный АФС, а в сочетании с другими мутациями — у 13 (13,0 ± 3,4 %).

Генетически обусловленная тромбофилия, к которой относятся мутация MTHFR C677T, мутация FV Leiden и мутация гена протромби-

на G20210A, обнаружена у 53 пациенток с СПП в анамнезе (53,0 ± 5,0 %; p < 0,001). При этом мутация фермента MTHFR выявлена у 41 беременной (41,0 ± 4,9 %; p < 0,01), из них у 37 (37,0 ± 4,8 %; p < 0,02) — гетерозиготная форма, а у 4 (4,0 ± 2,0 %) — гомозиготная форма. Изолированная форма мутации выявлена у 28 беременных (28,0 ± 4,5 %), а в сочетании с другими формами тромбофилии — у 13 (13,0 ± 3,4 %). В контрольной группе данная мутация обнаружена у 24 женщин (24,0 ± 4,3 %), при этом у 23 (23,0 ± 4,2 %) — гетерозиготная форма, и в 1 случае (1 %) — гомозиготная форма.

Мутация Leiden в гене фактора V обнаружена у 9 пациенток (9,0 ± 2,9 %; p < 0,05), и во всех случаях гетерозиготная форма. При этом изолированная форма наблюдалась у 4 беременных (4,0 ± 2,0 %), а мультигенная форма — у 5 (5,0 ± 2,2 %); в контрольной группе данная мутация наблюдалась у 3 (3,0 ± 1,7 %).

При исследовании на мутацию гена протромбина G20210A нами получены следующие результаты: в основной группе данная мутация

обнаружена у 4 пациенток ($4,0 \pm 2,0$ %), и во всех случаях гетерозиготная форма. При этом изолированная форма встречалась у 2 пациенток ($2,0 \pm 1,4$ %), и в составе мультигенных форм — у 2 ($2,0 \pm 1,4$ %), в контрольной группе данная мутация не обнаружена.

Сочетание двух и даже трех дефектов, т. е. мультигенной формы тромбофилии нами обнаружено у 18 пациенток ($18,0 \pm 3,6$ %) основной группы, а в контрольной группе наблюдались лишь изолированные формы.

Возраст беременных обеих групп колебался от 20 до 44 лет.

Контингент женщин с синдромом потери плода в основном молодой, но старше чем среди женщин, рожаящих в срок, и составил в среднем $30,4 \pm 5,8$ лет, в контрольной группе $27,6 \pm 8,4$ лет.

Анализ экстрагенитальных заболеваний показал, что в основной группе достоверно чаще выявлялись патология щитовидной железы ($p < 0,05$), заболевания сердечно-сосудистой системы ($p < 0,02$), детские инфекции ($p < 0,01$), заболевания почек ($p < 0,001$). У 21 (33,9 %) пациентки в семейном анамнезе выявлены тромботические эпизоды либо синдром потери плода.

Анализируя данные о характере менструальной функции в двух сравниваемых группах, можно отметить, что в основной группе достоверно чаще ($p < 0,001$) преобладали различные нарушения менструального цикла: альгоменорея была отмечена почти у каждой четвертой пациентки — 16 ($25,8 \pm 5,6$ %; $p < 0,05$), полименорея — почти у каждой седьмой пациентки — 9 ($14,5 \pm 4,5$ %).

При анализе перенесенных гинекологических заболеваний выявлено, что частота воспалительных заболеваний матки и придатков достоверно чаще преобладала в группе пациенток с СПП в анамнезе — в 34 случаях ($54,8 \pm 6,3$ %; $p < 0,001$), чем в группе пациенток без СПП в анамнезе — в 6 случаях ($21,4 \pm 7,8$ %). В основной группе также достоверно чаще преобладали эрозия шейки матки ($p < 0,02$), бесплодие эндокринного генеза и миома матки ($p < 0,05$).

Оценка репродуктивной функции обследованных беременных основывалась на анамнестических данных.

Анализ исхода предыдущих беременностей показал, что количество потерь плода в анамнезе у исследуемых беременных колебалось от 2 до 12 в группе женщин с ранними выкидышами (в среднем $3,8 \pm 3,9$ %) и от 1 до 7 в группе женщин с поздними выкидышами (в среднем $3,7 \pm 3,1$ %). Антенатальная гибель плода в основной группе встречалась у 13 пациенток ($21,0 \pm 5,2$ %), почти у каждой пятой, а преждевременные роды — у 21 ($33,9 \pm 6,0$ %), почти у каждой третьей пациентки

и достоверно чаще ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. При этом с неонатальной гибелью — у 18 ($29,0 \pm 5,8$ %), почти у каждой третьей пациентки. В обеих сравниваемых группах без достоверных различий встречалось число искусственных абортов и внематочной беременности.

Наиболее частыми осложнениями беременности у женщин в основной группе были угроза прерывания беременности, которая выявлялась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Частота преэклампсии различной степени тяжести достоверно почти в 3 раза выше в группе женщин с СПП, чем в контрольной группе.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность достоверно чаще ($p < 0,001$) наблюдалась почти у каждой третьей пациентки ($29,0 \pm 5,8$ %) основной группы.

Проведенный анализ структуры и исходов настоящей беременности показал, что число своевременных родов составило 36 ($58,0 \pm 6,3$ %), отмечалось почти у каждой второй женщины, в то время как в контрольной группе у всех 28 женщин ($p < 0,001$). В основной группе преждевременные роды отмечались почти у каждой шестой пациентки ($17,7 \pm 4,8$ %), поздние выкидыши — почти у каждой седьмой пациентки ($14,5 \pm 4,5$ %). А такие исходы беременности, как ранние выкидыши, антенатальная гибель плода, неонатальная гибель плода у пациенток основной группы встречались в трех случаях ($4,8 \pm 2,7$ %).

Частота осложнений в родах у пациенток с СПП в анамнезе была гораздо выше, чем в сравниваемой группе. Наиболее частое осложнение в течение родов отмечалось по частоте несвоевременного излития околоплодных вод ($p < 0,02$). Среди аномалий сократительной деятельности матки в основной группе у 5 пациенток ($10,6 \pm 4,5$ %) встречалась слабость родовой деятельности, а в контрольной группе — у 1 ($3,6 \pm 3,5$ %). Медикаментозное родовозбуждение и родостимуляция достоверно чаще проводились у женщин основной группы ($14,9 \pm 5,2$ %), чем в контрольной группе ($3,6 \pm 3,5$ %; $p < 0,05$). Также в основной группе ($23,4 \pm 6,2$ %) по сравнению с контрольной группой ($7,1 \pm 4,9$ %) достоверно чаще ($p < 0,02$) наблюдались травмы промежности, в том числе эпизио- и перинеотомия.

В 5 случаях ($10,6 \pm 4,5$ %) в основной группе в третьем периоде родов проводилось ручное отделение и выделение последа, а в контрольной группе — в 1 случае ($3,6 \pm 3,5$ %). В контрольной группе все женщины родили самостоятельно, а в основной группе — в 9 случаях ($19,1 \pm 5,7$ %) роды завершились абдоминальным родоразрешением. Показаниями к операции кесарева сечения явились: первородящая старшего возраста с отягощенным акушерским

анамнезом, рубец на матке, гипоксия плода, слабость родовой деятельности у первородящей старшего возраста.

Подводя итог, следует сказать о значительной роли приобретенной и генетически обусловленной тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции.

Таким образом, проведенный нами анализ клинического материала показал высокую частоту осложнений течения и исходов беременности у женщин с тромбофилией и синдромом потери плода, и возможность избежать вышеперечисленных осложнений беременности и неблагоприятных исходов беременности при своевременном выявлении тромбофилии и проведении патогенетической терапии с учетом выявленного дефекта и формы тромбофилии.

Статья представлена М. С. Зайнулиной

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Литература

1. Башмакова Н. В. Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности: клиника, диагностика, лечение / Башмакова Н. В. // Проблемы беременности. — 2000. — № 1. — С. 52–59.
2. Гениевская М. Г. Патогенетическое обоснование противотромботической терапии невынашивания беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1999. — 27 с.
3. Макацария А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / Макацария А. Д., Долгушина Н. В. — М.: Триада-Х, 2004. — 80 с.
4. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе /
- Матвеева Т. Е., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. [и др.] // Акуш. и гин. — 2003. — № 4. — С. 26–30.
5. Bick R. L. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other effects of heparin therapy / Bick R. L., Frenkel E. P. // Clin. Appl. Thrombosis / Haemostasis. — 1999. — Vol. 5. — P. 7–15.
6. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss / Brenner B. // Thrombosis and Haemostasis. J. — 1999. — Vol. 82. — P. 634–641.
7. Cowchock S. Antibodies and pregnancy loss / Cowchock S. // The New Eng. Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 337. — P. 197–198.
8. Kutteh W. H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low dose aspirin alone / Kutteh W. H. // American J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 174. — P. 1584–1589.
9. Rees D. C. World distribution of factor V Leiden / Rees D. C., Cox M., Clegg J. B. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 346–1133.

THE ROLE OF THROMBOPHILIA IN GENESIS OF FETAL LOSS SYNDROME

Rapilbekova G. K., Mamedalieva N. M.

■ **Summary:** Availability of acquired, hereditary or multigenes forms of thrombophilias was established at 62 % patients with syndrome of fetal loss. The acquired form of thrombophilia was founded at 26 % patients. The genetically caused forms of thrombophilias: mutation of MTHFR C677T, mutation of FV Leiden and mutation of a gene of prothrombin G20210A was founded at 53 % patients. Thus mutation of MTHFR C677T was founded at 41 % patients, from them at 37 % were heterozygous forms and at 4 % patients were homozygous forms. The mutation of FV Leiden was founded at 9 % patients and in all causes were heterozygous forms. The mutation of a gene of prothrombin G20210A was founded at 4 % patients, and in all causes were heterozygous forms. The combinations of two and even of three defects of thrombophilias was founded at 18 % patients.

■ **Key words:** syndrome of fetal loss; antiphospholipid syndrome; hereditary thrombophilia; mutations of the factor FV Leiden; prothrombin G20210A; polymorphism C677T in the gene of MTHFR