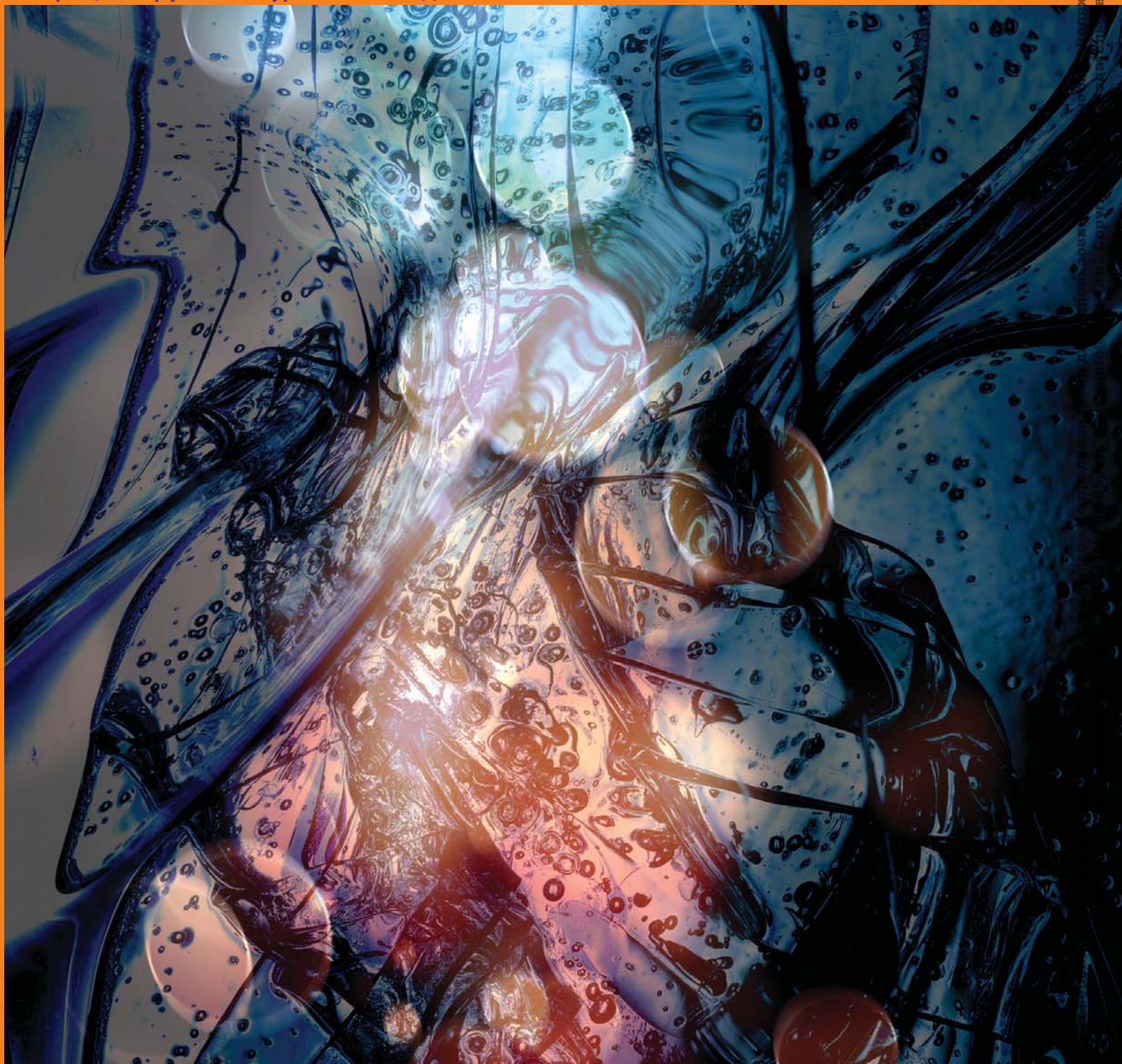


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 1

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

во ИРБИС. Все права охраняются.

Данная ин-  
формация

# МАРКЕРЫ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ И ТРОМБОФИЛИЕЙ

Андреева М.Д.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

## Резюме

Определение уровней молекулярных маркеров тромбофилии (TAT, Д-димер) и агрегационной активности тромбоцитов позволяет оценить риск акушерских осложнений у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе и тромбофилией. Мы наблюдали 63 беременные женщины (срок беременности от 6 до 13 нед.) и 86 женщин, планирующих беременность, из которых у 54 была преэклампсия в анамнезе, у 43 – преждевременная отслойка плаценты, у 52 – антенатальная гибель плода. Уровень Д-димера был повышенным у 53,0% с осложненным течением беременности в анамнезе; TAT – у 55,0; агрегационная активность тромбоцитов – у 59,7% пациенток. Повышенные уровни молекулярных маркеров тромбофилии являются непосредственным показанием к применению противотромботических препаратов и позволяют контролировать эффективности проводимой терапии.

## Ключевые слова

Приобретенная и генетическая тромбофилия, преэклампсия, антифосфолипидный синдром.

Статья поступила: 10.01.2015 г.; в доработанном виде: 12.02.2015 г.; принята к печати: 09.03.2015 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Андреева М.Д. Маркеры тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе и тромбофилией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 1: 63-67.

## THROMBOPHILIA MARKERS AT WOMEN PATIENTS WITH HISTORY OF FETO-MATERNAL DISEASE AND THROMBOPHILIA

Andreeva M.D.

Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

## Summary

The level of molecular markers of a thrombophilia (TAT, D-dimer) and platelet aggregate formation activity allows to estimate risk of obstetric complications at patients with the complicated pregnancy in the anamnesis and a thrombophilia. We observed 63 pregnant women (pregnancy term from 6 to 13 weeks) and 86 women planning pregnancy from which at 54 there was a preeclampsia in the anamnesis at 43 – a premature detachment of placenta, at 52 – antenatal fetal death. 53.0% patients with the complicated pregnancy in the anamnesis had high D-dimer; TAT – 55.0%; aggregation activity of platelets – 59.7%. High level of molecular markers of a thrombophilia are the indication to application the antithrombotic therapy and allow to control efficiency of this therapy.

## Key words

Acquired and genetic thrombophilia, pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome.

Received: 10.01.2015; in the revised form: 12.02.2015; accepted: 09.03.2015.

**Conflict of interests**

The author declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

**For citation**

Andreeva M.D. Thrombophilia markers at women patients with history of feto-maternal disease and thrombophilia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 1: 63-67 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: Sedin Str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

E-mail address: andreeva\_md@mail.ru (М.Д. Андреева).

**Введение**

На современном этапе развития акушерства как науки важная роль отводится изучению этиологических связей и патогенетических механизмов развития основных акушерских осложнений, ассоциированных с репродуктивными потерями. Этому способствует бурное развитие медико-биологических наук, гемостазиологии, активное внедрение в медицинскую практику новых биомедицинских технологий.

На сегодняшний день многочисленными работами убедительно доказано, что нарушения в системе гемостаза тромбофилического характера как генетически детерминированные (мутации факторов свертывания, патология противосвертывающей системы и нарушения фибринолиза), так и приобретенные (циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), гипергомоцистеинемия) являются самостоятельным этиологическим фактором патологического течения беременности [1,5,7,9].

При тромбофилии нарушаются процессы инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, имплантации, плацентации и дальнейшего функционирования плаценты, что сопровождается нарушением кровотока в системе мать – плацента – плод, определяющим то или иное проявление осложнения беременности: невынашивания, преэклампсии (ПЭ), преждевременной отслойки плаценты (ПОНРП), синдрома задержки внутриутробного роста плода (СЗВРП) и др. [1,3,6].

Выявление генетических форм тромбофилии (мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов генов, контролирующих систему фибринолиза (PAI-1, 4G/5G, тканевого активатора плазминогена t-PA I/D, фибриногена-455 A/G, фактора XII и др.), тромбоцитарных рецепторов), циркуляции АФА и гипергомоцистеинемии на сегодняшний день проводится уже во многих клинических центрах. Определяемые генетические маркеры тромбофилии, несомненно, указывают на риск тромботических осложнений и осложненного течения планируемой или развивающейся беременности, но не отражают степень этого риска, поскольку не позволяют судить о состоянии системы гемостаза в конкретный момент времени.

Проблему определения степени риска тромботических и акушерских осложнений помогает решить

выявление специфических молекулярных маркеров активации системы гемостаза, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови. Выделяют маркеры активации тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4,  $\beta$ -тромбоглобулин) и маркеры активации коагуляционного каскада (фрагмент 1+2 протромбина, тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), фибрин-мономер, фибринопептид А (ФпА), Д-димер). Однако далеко не все из указанных маркеров пригодны для постановки диагноза, в особенности в urgentных ситуациях [2].

Так, определение маркеров активации тромбоцитов требует использования специфических ингибиторов и обработки крови при 4°C. Исследование фибринопептида А сопряжено со специфической обработкой исследуемой плазмы для удаления всего перекрестно реагирующего фибриногена. Кроме того, ФпА имеет очень короткий период полужизни (3-5 мин.), что требует проведения исследований тотчас после забора крови.

Более длительный период полужизни фрагмента F1+2 протромбина (90 мин.) делает этот тест более предпочтительным, чем ФпА. Кроме того, F1+2, как и ТАТ менее чувствительны *in vitro* к артефактам, чем ФпА [4]. Определение F1+2 проводится иммуноферментным методом и требует значительного времени.

Для таких маркеров, как фибрин-мономер, ТАТ, Д-димер могут использоваться непосредственно стандартные образцы цитратной плазмы. Однако на определение практически всех из них, за исключением Д-димера, оказывает влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, что также является осложняющим фактором для получения адекватных и воспроизводимых результатов.

Определение Д-димеров – продуктов деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином в этом отношении является исключением. На результаты их исследования практически не влияют вышеперечисленные условия, что и определило значимость оценки данного маркера в клинической практике для диагностики тромбоза. Кроме того, из всех перечисленных маркеров активации гемостаза Д-димеры имеют наиболее длительный период жизни (около 6 ч), что позволяет проводить их определение с наибольшей степенью точности [2,3].

Для определения Д-димера существуют несколько методов: иммуноферментный (ELISA – энзим-связанный иммуносорбентный анализ), латексный, иммунофилтративный или турбодиметрический методы. В лабораторной практике чаще применяются количественные методы ELISA и полуколичественные латексные тесты. Они являются мануальными методами и позволяют отличить продукты фибринолиза от продуктов фибриногенолиза. В зависимости от используемого метода отрицательная диагностическая значимость теста на Д-димер колеблется от 78 до 100%. И она тем выше, чем больше чувствительность метода, что характерно для иммуноферментных методов исследования [7].

У здоровых людей концентрация Д-димеров не превышает 500 нг FEU (фибриноген эквивалентных единиц)/мл. Повышенная концентрация Д-димеров в плазме является свидетельством активации системы фибринолиза и генерации плазмينا, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [2,8].

Высокий уровень Д-димера имеет место у большинства пациентов с тромбозом глубоких вен и легочной эмболией. Нормальные величины Д-димера исключают проявление тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, что дополнительно подтверждается отрицательными результатами клинических исследований [5].

**Целью нашей работы** явилось формулирование четких принципов профилактики повторных репродуктивных потерь в группах риска.

## Материалы и методы

В нашем исследовании мы определяли уровни молекулярных маркеров тромбофилии у пациенток с осложненным течением и неблагоприятным исходом беременности в анамнезе. Исследование включало 149 пациенток, планировавших рождение ребенка, из которых у 54 в анамнезе была преэклампсия, у 43 – преждевременная отслойка плаценты, у 52 – антенатальная гибель плода (АГП). Антенатальная гибель плода в анамнезе у 16 женщин произошла в сроки беременности от 22 до 28 нед., у 14 – от 29 до 36 нед. беременности; у 22 – при доношенной беременности (от 37 до 41 нед.). Возраст обследованных был от 21 до 39 лет.

Из 149 пациенток 86 женщин на момент консультации беременными не были. Они были обследованы и находились под нашим наблюдением с фертильного цикла на протяжении всей беременности. Из них 25 пациенток имели в анамнезе ПЭ, 29 – ПОНРП и 32 – АГП.

У остальных 63 пациенток на момент первой консультации и обследования срок беременности составлял от 6 до 13 нед. Они также были полностью обследованы и наблюдались далее нами до завершения беременности. Из них 29 пациенток были с ПЭ в анамнезе, 20 – с ПОНРП и 20 – с АГП.

Контрольную группу составили 50 женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим и тромбоцитическим анамнезом.

## Результаты

При первичной оценке состояния системы гемостаза было отмечено, что у более половины пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе в I триместре и даже в отсутствие беременности значения молекулярных маркеров тромбофилии были более высокими в сравнении с таковыми у пациенток контрольной группы.

Уровень молекулярного маркера тромбофилии Д-димера был повышенным у 53,0% с осложненным течением беременности в анамнезе: 51,9% пациенток с преэклампсией и АГП; 55,8% – с ПОНРП; ТАТ – у 55,0%: 55,6%, 59,6% и 48,8% соответственно; PAI-1 – у 51,0%: 53,7%, 51,9% и 46,5%; агрегационная активность тромбоцитов – у 59,7% пациенток: 59,3%, 61,5% и 58,1% соответственно.

Уровень Д-димера в среднем составил  $2,1 \pm 0,3$  мкг/мл (в контрольной группе  $0,5 \pm 0,5$ ). Более высоким уровнем Д-димера был у пациенток с тяжелой формой преэклампсии в анамнезе и у пациенток с отягощенным тромбоцитическим анамнезом.

Средние значения агрегационной активности тромбоцитов составили: с АДФ  $51,0 \pm 5,4$ ; с ристомидином  $50,2 \pm 3,1$ ; с адреналином  $62,1 \pm 2,3$ . Соответствующие показатели в контрольной группе:  $38 \pm 2$ ;  $40 \pm 1,5$  и  $41 \pm 1,3$ . Показатели общеоценочных тестов были близки по значениям.

Выявление генетической и приобретенной тромбофилии в исследуемой группе показало высокую частоту генетических мутаций, предрасполагающих к тромбоцитическим осложнениям, гипергомоцистеинемии, циркуляции антифосфолипидных антител и их сочетаний.

Генетические дефекты гемостаза имели 72,2% обследованных пациенток с преэклампсией в анамнезе, 96,2% пациенток с АГП и 88,4% с ПОНРП.

У пациенток с преэклампсией и ПОНРП преобладали полиморфизмы генов, способствующие гипофибринолизу – PAI-1 675 4G/4G (62,3% и 69,7%), фибриноген 455G/A (18,5 и 20,9%) и мутация MTHFR C677T (74,1 и 67,4%). Мутация Лейдена присутствовала у 14,8 и 14,0% соответственно.

У пациенток с АГП наиболее распространенными оказались мутация гена MTHFR C677T (57,7%), полиморфизм гена PAI-1 (76,9%) и полиморфизм гена фибриногена 455 G/A (73,1%). Полиморфизм 807C/T тромбоцитарного рецептора Gp1a имели 59,6%, полиморфизм 1565T/C гена тромбоцитарного рецептора GpIIIa – 23,1%, полиморфизм гена АПФ (D/D) (I/D) – 23,1% женщин. В контрольной группе частота этих мутаций составила 6, 8, 2, 4, 2 и 4% соответственно.

Гипергомоцистеинемия выявлена у 16,7% пациенток с преэклампсией в анамнезе, 19,2% – с АГП

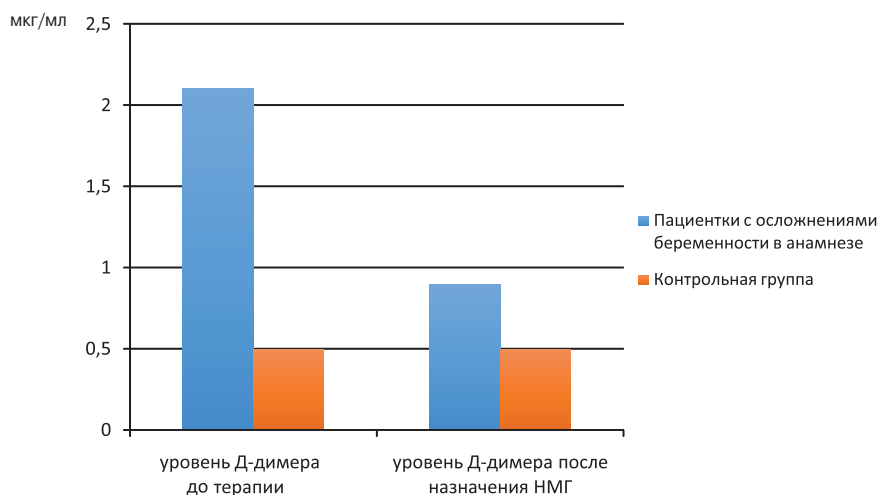


Рисунок 1. Динамика уровня Д-димера после назначения препарата низкомолекулярного гепарина (НМГ) на 10-й день.

и 20,9% – с ПОНРП; циркуляция АФА – у 25,9, 42,6 и 20,9% соответственно.

Всем пациенткам, которые наблюдались с фертильного цикла, нами проводилась комплексная профилактическая подготовка к беременности, в зависимости от результатов клинко-гемостазиологического обследования и анамнестических данных. Беременным пациенткам, с учетом результатов клинко-гемостазиологического обследования и анамнестических данных, проводилась профилактика гестационных осложнений, имевших место в анамнезе, коррекция имеющихся отклонений показателей и ведение в течение всего гестационного периода вплоть до родоразрешения.

Профилактика носила дифференцированный характер, определялась характером имеющегося дефекта гемостаза. Базисной являлась терапия противотромботическими препаратами. В фертильном цикле, в зависимости от состояния функции тромбоцитов, наличия циркуляции антифосфолипидных антител, назначался аспирин (100 мг), с наступлением беременности – препарат низкомолекулярного гепарина (НМГ). Препарат НМГ вводился один раз в сутки подкожно, в определенное время суток с соблюдением равных промежутков между инъекциями в подкожную клетчатку передней брюшной стенки. Доза определялась индивидуально, в зависимости от веса пациентки и выраженности нарушений в системе коагуляции.

Перед назначением НМГ обязательно производилось УЗИ с целью уточнения маточной локализации плодного яйца и отсутствия участков отслойки хориона (особенно при скудных мажущих кровянистых выделениях из половых путей).

Определение динамики уровней молекулярных маркеров тромбофилии (ТАГ, Д-димера), агрегационной активности тромбоцитов и результатов глобального теста, оценивающего функцию протеина С (ПАРУС-тест) позволило контролировать эффективность и корректировать применяемую дозу НМГ.

На 10-й день применения противотромботических препаратов была отмечена положительная динамика снижения уровней молекулярных маркеров тромбофилии (см. рис. 1) и агрегационной активности тромбоцитов (см. рис. 2). Медленнее снижались изначально более высокие значения маркеров у пациенток, обратившихся после 10 нед. беременности.

Впоследствии именно у этих пациенток (6,7%) отмечались нарушения маточно-плацентарного кровотока. Вероятно, причиной указанных осложнений у этих пациенток было позднее начало профилактических мероприятий.

В 7 (4,7%) случаях нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока сопровождалось внутриутробной задержкой развития плода. При обследовании у этих пациенток было выявлено сочетание генетической мультигенной тромбофилии с циркуляцией АФА (высокие титры антифосфолипидных антител и антител к кофакторам). Несмотря на проводимую комплексную терапию (инфузионная терапия, плазмаферез), на фоне лечения у одной из этих пациенток в 23 нед. беременности произошла антенатальная гибель плода. Возможно, подобное неблагоприятное развитие беременности связано с массивным проникновением в кровотоки плода антител к фосфолипидам и кофакторам и, как следствие, сочетание прямого повреждающего

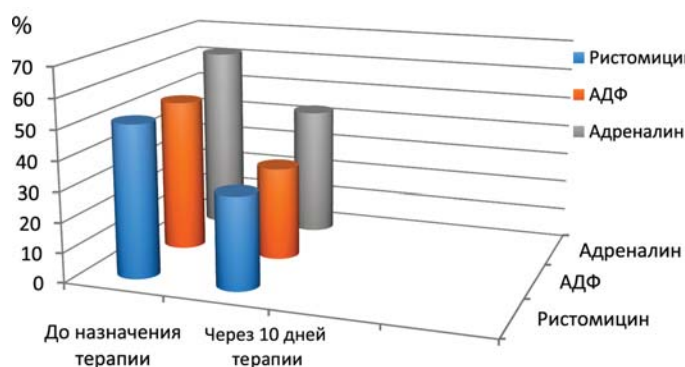


Рисунок 2. Динамика агрегационной активности тромбоцитов после назначения терапии (на 10-й день).

эффекта на плод, гемостазиологических нарушений и гипоксических повреждений незрелой ткани плода.

У остальных пациенток беременность протекала благополучно; завершилась рождением живых жизнеспособных детей.

Терапия НМГ продолжалась на протяжении всей беременности под контролем уровней молекулярных маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов. Во II триместре доза препарата корректировалась.

Контроль уровней молекулярных маркеров тромбофилии в динамике позволял оценивать эффективность проводимой противотромботической профилактики.

В III триместре беременности уровни маркеров тромбофилии (Д-димер, ТАТ) на фоне антикоагулянтной терапии были сопоставимы с таковыми в контрольной группе пациенток.

Родоразрешение во всех случаях было оперативным путем операции кесарева сечения. За сутки до планового родоразрешения НМГ отменялся, с последующим назначением в послеродовом периоде.

В результате 149 беременностей завершились рождением 148 живых жизнеспособных детей. Средний вес новорожденных составил  $3350 \pm 360$ , длина – от 49 до 54 см, оценка по шкале Апгар – от 7-8 до 8-9 баллов.

## Литература:

1. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацарии. М. 2011; 1056 с.
2. Самбурова Н.В. Клиническое значение контроля маркеров активации свертывания крови при проведении противотромботической терапии у беременных, рожениц и

родильниц с тромбофилией: дис....канд. мед. наук. М. 2008; 132 с.

3. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
4. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.

## References:

1. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: A guide for physicians. Ed. AD Makatsaria [*Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike: Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. A.D. Makatsarii*]. Moscow. 2011; 1056 s.
2. Samburova N.V. The clinical significance of monitoring blood coagulation activation markers during antithrombotic therapy in pregnancy, childbirth and postpartum women

with thrombophilia Phd. Diss. [*Klinicheskoe znachenie kontrolya markerov aktivatsii svertyvaniya krovi pri provedenii protivotromboticheskoi terapii u beremennykh, rozhenits i rodil'nits s trombofiliei: dis....kand. med. nauk*]. Moscow. 2008; 132 s.

3. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
4. Kupferminc M.J. Thrombophilia and

pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.

5. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1320-1325.
6. Rodger M.A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 25-27.

Важным результатом проведенного исследования стало заключение, свидетельствующее о том, что у пациенток, перенесших преэклампсию, АГП или ПОНРП при отсутствии коррекции нарушений в системе гемостаза, сохраняется состояние тромбофилии, а значит и готовность к реализации патологических процессов, патогенетически связанных с активацией системы гемостаза, что обуславливает высокую вероятность рецидива акушерских осложнений в последующую беременность.

## Заключение

Таким образом, диагностика тромбофилии, включающая выявление скрытых генетических дефектов и приобретенных форм, должна предусматривать определение уровней молекулярных маркеров (ТАТ, Д-димер), отражающих реальное состояние системы гемостаза и вероятность реализации скрытой тромбофилии. Тесты на маркеры тромбофилии особенно полезны при отсутствии возможности лабораторной диагностики генетических и приобретенных форм тромбофилии.

Повышенные уровни молекулярных маркеров тромбофилии являются непосредственным показанием к применению противотромботических препаратов и позволяют контролировать эффективность проводимой терапии.

## Сведения об авторе:

Андреева Маргарита Дарчоевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Седина, 4, Краснодар, 350063, Россия. Тел.: +78612220114. E-mail: [andreeva\\_md@mail.ru](mailto:andreeva_md@mail.ru).

## About the author:

Andreeva Margarita Darchoevna – the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Post-educational Training and Improvement of Professional Skills of State Educational Institution of the Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Sedin Str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. Тел.: +78612220114. E-mail: [andreeva\\_md@mail.ru](mailto:andreeva_md@mail.ru).