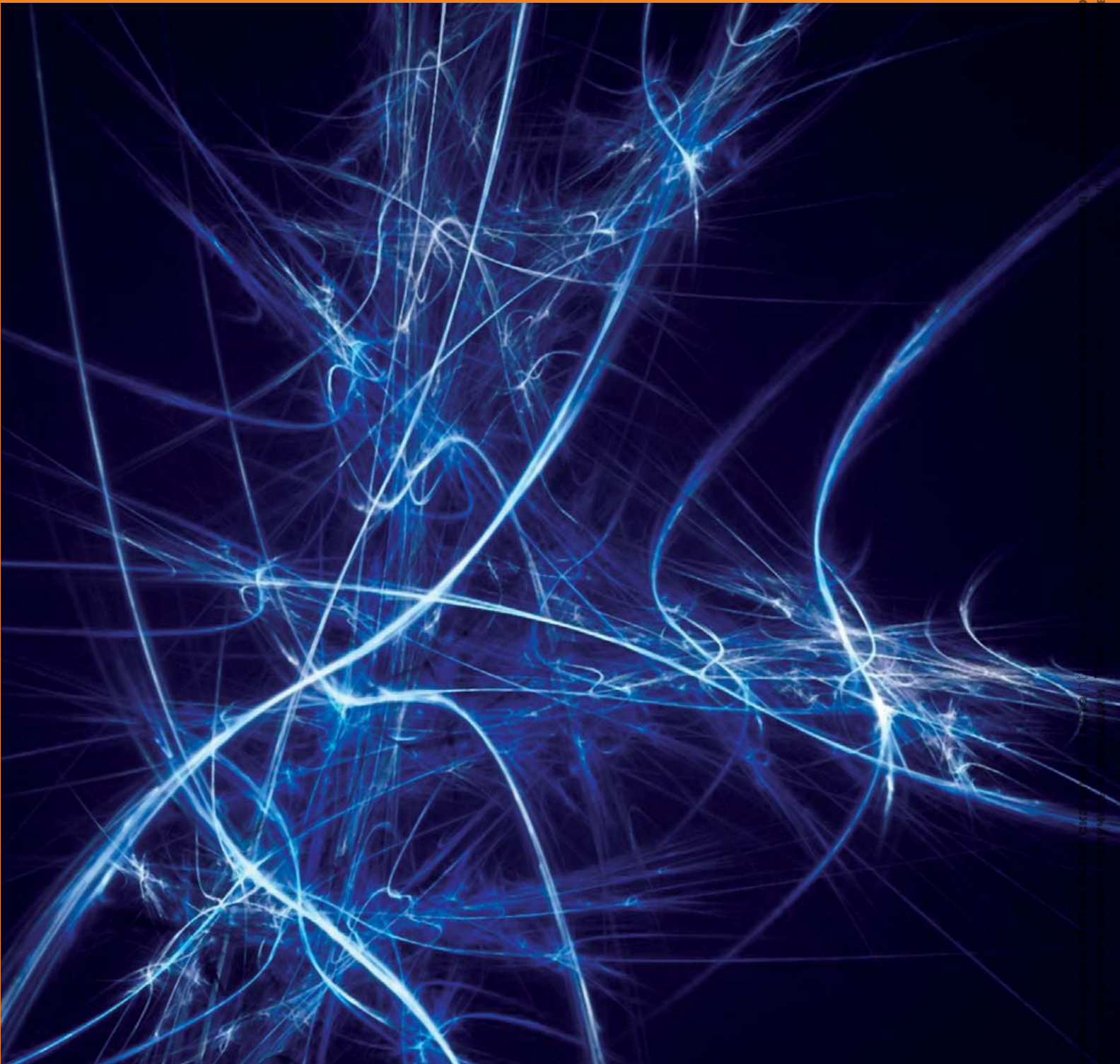


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 2

во ИРБИС. Все права охраняются.



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 2

www.gyn.su

Данная информация является частью базы данных ИРБИС. Все права охраняются.

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ НОРМАЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ

Хруслов М.В.¹, Жабин С.Н.², Боева М.И.³, Иванов С.В.²,
Пашина И.В.², Авагова С.А.²

¹ БМУ Курская областная клиническая больница

² ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

³ ОБУЗ Областной перинатальный центр, Курск

Резюме

Цель исследования – определение условий, при которых возможен положительный исход беременности у женщин с наследственной тромбофилией. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный и частично проспективный анализ 100 индивидуальных карт женщин, состоящих на учете в женской консультации по поводу беременности, у которых были выявлены тромбофилические мутации и полиморфизмы. **Результаты.** Выявлено, что нормальная неосложненная беременность у женщин с наследственной тромбофилией возможна при возрасте наступления беременности менее 26 лет или правильно подобранной антитромботической терапии. Также для женщин с фенотипическим проявлением тромбофилии в первую беременность характерно позднее наступление менархе и наличие большого числа мутаций, главным образом гомозиготных форм. **Заключение.** Своевременная диагностика генетических мутаций и полиморфизмов наследственной тромбофилии (до беременности), правильная прегравидарная подготовка и соответствующая тактика ведения беременности с использованием антиагрегантной и(или) антикоагулянтной терапии позволяют получить хорошие результаты, способствуя снижению показателей репродуктивных потерь и осложнений беременности.

Ключевые слова

Беременность, наследственная тромбофилия, мутация, полиморфизм, система гемостаза.

Статья поступила: 27.04.2015 г.; **в доработанном виде:** 05.05.2015 г.; **принята к печати:** 15.06.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Хруслов М.В., Жабин С.Н., Боева М.И., Иванов С.В., Пашина И.В., Авагова С.А. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 2: 6-12.

THE STUDY OF NORMAL PREGNANCY IN WOMEN WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA

Khruslov M.V.¹, Zhabin S.N.², Boeva M.I.³, Ivanov S.V.², Pashina I.V.², Avagova S.A.²

¹ Kursk Regional Hospital

² Kursk State Medical University

³ Regional Perinatal Center, Kursk

Summary

Objective: The definition of the conditions under which women with inherited thrombophilia can have a positive pregnancy outcome. **Materials and Methods.** We conducted a retrospective and partially prospective analysis of 100 women with

various forms of hereditary thrombophilia with the purpose of studying the conditions of a positive outcome of pregnancy. **Results.** We learned that normal uncomplicated pregnancy is possible if the age of the pregnant woman is 26 years or properly selected antithrombotic therapy. Later than the time of menarche and the presence of a large number of mutations, mainly homozygous forms are markers of phenotypic manifestation of hereditary thrombophilia, starting with the first pregnancy. **Conclusion.** Timely diagnosis of genetic mutations and polymorphisms of thrombophilia (pre-pregnancy), pregravid proper training and appropriate management of pregnant women with the use of antiplatelet and (or) anticoagulant therapy let to get a good results by reducing the performance of reproductive losses and complications of pregnancy.

Key words

Pregnancy, hereditary thrombophilia, mutation, polymorphism, the system of hemostasis.

Received: 27.04.2015; in the revised form: 05.05.2015; accepted: 15.06.2015.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Khruslov M.V., Zhabin S.N., Boeva M.I., Ivanov S.V., Pashina I.V., Avagova S.A. The study of normal pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 6-12 (in Russian).

Corresponding author

Address: st. Marx, 3, Kursk, Russia, 305007.

E-mail address: seranush212@yandex.ru (Avagova S.A.).

Введение

Повышенное тромбообразование в акушерской практике является одной из значимых причин развития осложнений беременности и синдрома потери плода [7]. Эпидемиологические исследования говорят о том, что в 40-75% случаев наследственная тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности [4,8,9]. Беременность является уникальным тестом или экзаменом на наличие скрытой тромбофилии, способствует ее фенотипическому проявлению [2,10]. Но всегда ли бывает так, что наследственная тромбофилия проявляется во время беременности, приводя к развитию синдрома потери плода, преэклампсии, сердечно-сосудистым и цереброваскулярным осложнениям. В статье В.О. Бицадзе и соавт. у абсолютного большинства женщин с синдромом потери плода в анамнезе (96%) были рождены живые здоровые дети [2]. Но вопрос о том, при каких условиях это возможно, остается открытым. **Целью исследования** явилось выявление условий, при которых возможен положительный исход беременности у женщин с наследственной тромбофилией.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска. Формирование выборочной совокупности осуществлялось комбинированным направленным способом. Нами был прове-

ден ретроспективный и частично проспективный анализ 100 индивидуальных карт женщин, состоящих на учете в женской консультации по поводу беременности за период 2013-2014 гг., у которых были выявлены тромбофилические мутации и/или полиморфизмы, и не были выявлены другие этиологические причины для репродуктивных потерь. Были сформированы три группы, в зависимости от исхода первой беременности и условий ее течения. Первую группу составили 36 женщин, у которых только первая беременность протекала без осложнений, а исходами всех последующих беременностей являлись репродуктивные потери; во II группу вошли 36 женщин, у которых исходом первой и всех последующих беременностей являлись репродуктивные потери; третью группу составили 28 женщин, у которых первая беременность на фоне антиагрегантной и/или антитромботической терапии закончилась нормальными родами через естественные родовые пути или родами с использованием оперативного пособия.

Из антиагрегантов предпочтение отдали дипиридамолу в терапевтической дозе 75 мг 1 раз в сут. вечером. Дипиридамолом – антиагрегант с вазодилатирующим миотропным действием. Оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию плацентарного кровообращения. В отличие от других антиагрегантов, данный препарат разрешен к применению на всех сроках беременности [5].

Группа женщин	Средний возраст возникновения первой беременности, лет	Менархе, лет	Длительность менструального цикла, дни
I (n=36)	22,56±0,37	13,22±0,20	32,8±0,18
II (n=36)	26,67±0,52*	14,33±0,11*	32,33±0,25
III (n=28)	29,82±0,64**,***	13,5±0,15***	34,46±0,95***

Таблица 1. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза в трех исследуемых группах.

Примечание. Здесь и в таблице 3: все значения представлены в виде $M \pm t$, где M – среднее арифметическое значение, t – средняя ошибка репрезентативности.

* Достоверные различия при $p \leq 0,05$ между показателями у исследуемых беременных I и II группы; ** достоверные различия при $p \leq 0,05$ между показателями у исследуемых беременных I и III группы; *** достоверные различия при $p \leq 0,05$ между показателями у исследуемых беременных II и III группы.

Всем пациенткам в схему лечения включали препараты, содержащие комплекс витаминов группы В.

Оценка эффективности терапии осуществлялась с помощью следующих показателей системы гемостаза: количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику, активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, концентрация фибриногена, уровень Д-димера, уровень растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК), активность антитромбина. Также у всех пациенток оценивался уровень гомоцистеина в крови.

При повышении уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса (выше 5 мг/100 мл в первом триместре, выше 6 мг – во втором и более 7 – в третьем) и/или Д-димера в 2 раза и более от верхней границы нормы для каждого срока беременности, в схему лечения включали препарат из низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [2,3,11]. Терапевтическая доза подбиралась индивидуально. Критерием эффективности применения НМГ являлось достижение показателей гемостазиограммы нормальных значений.

Высокий уровень Д-димера – более 3000 нг/мл – являлся показанием для мембранного плазмфереза [3]. Данная терапевтическая методика применялась до стабилизации концентрации Д-димера в крови, далее женщины велись по обычной схеме.

Все пациентки во всех группах были обследованы на наличие тромбофилических полиморфизмов и мутаций: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:677C/T),

метионинсинтазы (MTR:2756G), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR: A66G), Лейден (FV: 1691 G/A), протромбина (FII: 20210 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: 675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (PGIIa 1a/1b Leu33Pro), фибриногена (FGB: 455 G/A).

Для статистического анализа нами был проведен расчет средних и относительных величин, ошибок репрезентативности. Для сравнения показателей использовался критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза у женщин трех групп представлен в таблице 1. В I группе женщин возраст возникновения первой беременности варьировал в пределах от 18 до 25 лет, во II группе – от 20 до 30 лет, в III группе – от 26 до 37 лет. Таким образом, чем меньше возраст возникновения беременности, тем ниже вероятность фенотипического проявления наследственной тромбофилии. В то же время возрастные женщины способны выносить и родить нормального ребенка при условии своевременной диагностики и коррекции проявлений наследственной тромбофилии.

Достоверно позднее время наступления менархе отмечалось во II группе женщин (14,3 лет, $p \leq 0,05$). В то же время у женщин этой группы наблюдался самый короткий менструальный цикл (32,33±0,25

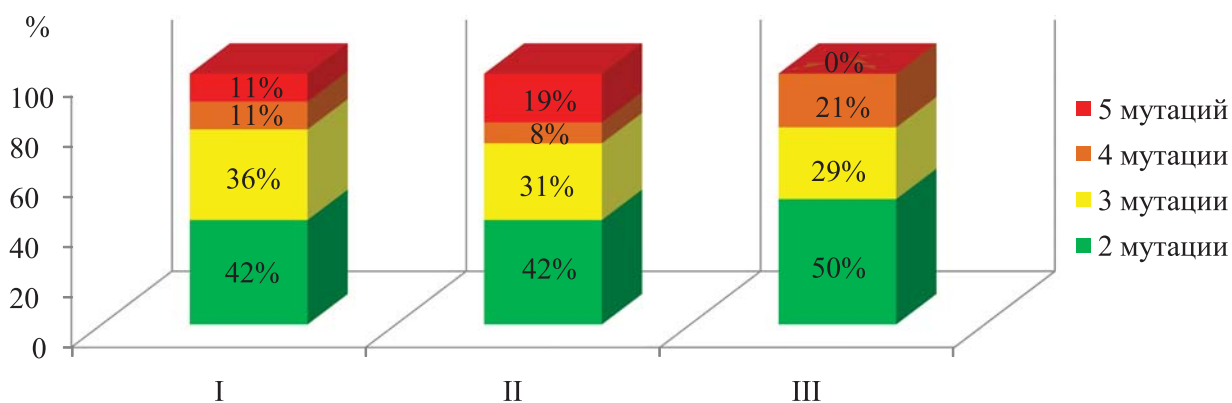


Рисунок 1. Распределение пациенток в группах по числу мутаций и полиморфизмов.

По оси ординат отложены относительные значения (проценты) количества женщин в группах, в зависимости от числа мутаций и полиморфизмов в геноме. По оси абсцисс отложены номера групп.

Форма тромбофилии	I группа (n=36)		II группа (n=36)		III группа (n=28)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
MTHFR	28	78%	29	81%	26	93%
Гетерозиготная	28	78%	28	78%	25	89%
Гомозиготная	0	0%	1	3%	1	4%
MTR	12	33%	13	36%	12	43%
Гетерозиготная	12	33%	3	8%	8	29%
Гомозиготная	0	0%	10	18%	4	14%
MTRR	17	47%	18	50%	10	36%
Гетерозиготная	13	36%	13	36%	4	14%
Гомозиготная	4	11%	5	14%	6	22%
Лейден (FV)	1	3%	2	6%	1	4%
Гетерозиготная	1	3%	2	6%	1	4%
Гомозиготная	0	0%	0	0%	0	0%
Протромбин (FII)	0	0%	3	8%	1	4%
Гетерозиготная			3	8%	1	4%
Гомозиготная			0	0%	0	0%
PAI-1	30	83%	28	78%	19	68%
Гетерозиготная	22	61%	10	28%	14	50%
Гомозиготная	8	22%	18	50%	5	18%
PGIIIa	8	22%	8	22%	2	8%
Гетерозиготная	8	22%	4	11%	1	4%
Гомозиготная	0	0%	4	11%	1	4%
Фибриноген	8	22%	8	22%	1	4%
Гетерозиготная	8	22%	8	22%	1	4%
Гомозиготная	0	0%	0	0%		

Таблица 2. Распространенность различных форм тромбофилии в исследуемых группах.

дней). Таким образом, позднее время наступления менархе свойственно женщинам, у которых исходом первой беременности были репродуктивные потери, то есть имело место фенотипическое проявление наследственной тромбофилии.

При ПЦР-диагностике мутаций наследственной тромбофилии было выявлено, что во всех группах у всех женщин полиморфизмы являются мультигенными.

Количество генетических мутаций и полиморфизмов, встречавшихся у одной женщины, варьировало от 2 до 5. Каждая пятая женщина из второй группы имела сочетание пяти мутаций (см. рис. 1). Все различия по группам в отношении количества мутаций являлись статистически незначимыми ($p \geq 0,05$). Соответственно можно предположить, что число мутаций и полиморфизмов не играет существенной роли в фенотипическом проявлении наследственной тромбофилии во время беременности.

Это «количественная» сторона изучения полиморфизмов и мутаций. В ходе «качественного» анализа мутаций было выявлено, что у всех женщин в 100% случаев имели место мутации одного, двух или трех генов, кодирующих синтез ферментов фолатного цикла. Далее по распространенности был дефект гена PAI-1, который встречался в гетеро- и гомозиготной

формах с частотой 30 (83%) в I группе, 28 (78%) и 19 (68%) – во II и III группах соответственно. Самые «опасные мутации» – Лейдена и протромбина – встречались относительно редко. Гетерозиготная форма мутации Лейдена была обнаружена у четырех женщин, входящих в состав трех групп, в то же время гетерозиготная мутация гена протромбина была выявлена у четырех женщин из II и III групп. Данные результаты представлены в таблице 2. Все различия статистически недостоверны ($p \geq 0,05$). Аналогичная картина частоты различных форм мутаций встречается в исследованиях петербургской, новосибирской и курской школ [1,6,7,12].

В таблице 3 представлены усредненные данные гетеро- и гомозиготных форм мутаций и полиморфизмов. Гетерозиготные формы мутаций встречаются на 30% чаще в I группе и эта разница является статисти-

Группа женщин	Гетерозиготная форма	Гомозиготная форма	Всего
I (n=36)	2,56±0,10	0,99±0,01	2,92±0,17
II (n=36)	1,97±0,13*	1,44±0,10*	3,06±0,19
III (n=28)	2,14±0,10**	1,07±0,05***	2,70±0,15

Таблица 3. Среднее значение различных форм мутаций в исследуемых группах.

чески значимой. В то же время во II группе на одну женщину приходится 1,44 гомозиготных форм мутаций, что на 45% больше такого же показателя I группы. Таким образом, большое число гомозиготных форм мутаций и полиморфизмов, выявленных у одной женщины, может способствовать невынашиванию беременности.

В I группе 28 (78%) беременностей родоразрешались через естественные родовые пути, 8 (22%) беременностей – оперативно. В III группе картина диаметрально противоположная: в 18 (64%) случаев было произведено кесарево сечение. Показаниями для проведения кесарева сечения являлись возраст беременной и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Средняя масса детей в III группе была ниже, чем в I группе на 152,1 г (3251,1±62,1 и 3403,2±90,3 соответственно).

Выводы

В ходе проведенного исследования было установлено, что нормальная неосложненная беременность у женщин, имеющих полиморфизмы и/или мутации тромбофилии, возможна при возрасте наступления беременности менее 26 лет и/или правильно подоб-

ранной антитромботической терапии. В частности, использование дипиридамола (Курантил) у женщин с наследственными тромбофилиями во время беременности позволяет существенно снизить риск репродуктивных потерь.

Для женщин с фенотипическим проявлением тромбофилии, начиная с первой беременности, характерно позднее наступление менархе и наличие большого числа мутаций, главным образом гомозиготных форм, являются маркерами фенотипического проявления наследственной тромбофилии, начиная с первой беременности.

Исходя из тенденций современной жизни данные маркеры риска чрезвычайно распространены в наши дни и поэтому создать условия нормального протекания беременности практически невозможно. Но благодаря своевременной диагностике генетических мутаций и полиморфизмов наследственной тромбофилии (до беременности), правильной прегравидарной подготовке и соответствующей тактике ведения беременности с использованием антиагрегантной и(или) антикоагулянтной терапии возможно получить хорошие результаты, снизив показатели репродуктивных потерь и осложнений беременности.

Литература:

1. Арутюнян А.В., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Миравшвили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (4): 90-98.
2. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5: 22.
3. Волкова А.С., Круглова Е.А., Кузьмин А.А., Соколова Т.М., Кузьмина В.В. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 3: 79.
4. Дегемерзанова Н.К., Ракишева З.Б. и др. Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обратившихся в генетическую лабораторию. *Генетика*. 2014; 3-4 (20-21): 60-62.
5. Инструкция по применению Курантила. <http://www.ros-med.info/reestr-ls/info.php?id=17464&action=info>
6. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008; LVII (4): 89-95.
7. Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011; 31(4): 43-49.
8. Мубинова С.В., Михайлова И.В. Клинический случай ведения беременной с диагнозом генетическая тромбофилия. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2011; 1-2: 112-114.
9. Рапильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М. Роль тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006; LV: 3: 31-34.
10. Сидельникова В.М. Применение омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (6): 1-6.
11. Степанова А.А., Дробинская А.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г. Тактика ведения беременных с тромбофилией. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2009; 7 (2): 34-43.
12. Хруслов М.В., Боева М.И., Жабин С.Н., Уханова И.Ю., Авагова С.А. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории курской области. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 3 (59): 35-38.

References:

1. Arutyunyan A.V., Zainulina M.S., Kornyushina E.A., Pustygina A.V., Mirashvili M.I. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010; LIX (4): 90-98. In Russian.
2. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. i dr. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5: 22. In Russian.
3. Volkova A.S., Kruglova E.A., Kuz'min A.A., Sokolova T.M., Kuz'mina V.V. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; 3: 79.
4. Degemerzanova N.K., Rakisheva Z.B. i dr. *Genetika*. 2014; 3-4 (20-21): 60-62. In Russian.
5. Instruktsiya po primeneniyu Kurantila. <http://www.ros-med.info/reestr-ls/info.php?id=17464&action=info>. In Russian.
6. Kornyushina E.A., Zainulina M.S. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2008; LVII (4): 89-95. In Russian.
7. Marinkin I.O., Belousova T.V., Plyushkin V.A. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2011; 31(4): 43-49. In Russian.
8. Mubinska S.V., Mikhailova I.V. *Tol'yattinskii meditsinskii konsilium*. 2011; 1-2: 112-114. In Russian.
9. Rapol'bekova G.K., Mamedaliev N.M. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2006; LV: 3: 31-34. In Russian.
10. Sidel'nikova V.M. *Rus. med. zhurnal*. 2008; V 16 (6): 1-6.
11. Stepanova A.A., Drobinskaya A.N., Pasman N.M., Sturov V.G. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2009; 7 (2): 34-43. In Russian.
12. Khruslov M.V., Boeva M.I., Zhabin S.N., Ukhanova I.Yu., Avagova S.A. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2014; 3 (59): 35-38. In Russian.

Сведения об авторах:

Хруслов Максим Владимирович – к.м.н., врач высшей категории, БМУ Курская областная клиническая больница. Адрес: ул. Сумская, 45-а, г. Курск, Россия, 305007. Тел.: +74712354468. E-mail: khruslov@mail.ru.

Жабин Сергей Николаевич – к.м.н., кафедра хирургических болезней №1 КГМУ, ассистент. Адрес: ул. К. Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305007. E-mail: snzhabin1980@yandex.ru.

Боева Марина Ивановна – врач акушер-гинеколог, ОБУЗ Областной перинатальный центр. Адрес: пр-т Вячеслава Клыкова, 100, г. Курск, Россия, 305005.

Иванов Сергей Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №1 КГМУ. Адрес: ул. К. Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305007.

Пашина Ирина Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения КГМУ. Адрес: ул. К. Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305007.

Авагова Серануш Арамаисовна – студентка 6 курса лечебного факультета КГМУ. Адрес: ул. К. Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305007. E-mail: seranush212@yandex.ru.

About the authors:

Khruslov Maksim Vladimirovich – PhD, doctor of the highest category, Kursk Regional Hospital. Address: ul. Sumskaia 45-a, Kursk, Russia, 305007. Tel.: +74712354468. E-mail: khruslov@mail.ru.

Zhabin Sergei Nikolaevich – PhD, Department of surgical diseases №1, assistant, Kursk State Medical University. Address: ul. K. Marksa, 3. Kursk, Russia, 305007. E-mail: snzhabin1980@yandex.ru.

Boeva Marina Ivanovna – obstetrician-gynecologist, Regional Perinatal Center. Address: pr-t Vyacheslava Klykova, 100, Kursk, Russia, 305005.

Ivanov Sergey Viktorovich – PhD, professor, head-chair of surgical diseases №1, Kursk State Medical University. Address: ul. K. Marksa, 3. Kursk, Russia, 305007.

Pashina Irina Vladimirovna – PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Health KSMU. Address: ul. K. Marksa, 3. Kursk, Russia, 305007.

Avagova Seranush Aramaisovna – student of 6th year medical faculty, Kursk State Medical University. Address: Russia, 305007. Kursk, st. Marx, 3. E-mail: seranush212@yandex.ru.