

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 2

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК ЖУРНАЛА
посвящен материалам Первого российского
семинара «Здоровье женщины, тромбоз
и гемостаз» под эгидой Ассоциации
по изучению проблем тромбоза и гемостаза
(16-17 июня 2014 г.)**

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ С СОЧЕТАННОЙ МУТАЦИЕЙ ЛЕЙДЕНА И В ГЕНЕ ПРОТРОМБИНА G20210A

Капанадзе Д.Л.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: беременность и роды у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии обычно сопряжены с высоким риском как тромботических, так и акушерских и плодовых осложнений [4]. Однозначного ответа на вопрос о рутинном обследовании на наличие тромбофилии у женщин с отягощенным акушерским анамнезом не существует до сих пор [6]. Следует отметить, что физиологическая гиперкоагуляция, свойственная беременным, часто впервые выявляет фоновые врожденные и/или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые ранее могли быть бессимптомными [11]. Наличие в анамнезе синдрома потери плода, тяжелых акушерских осложнений (тяжелых форм гестоза, тяжелой фетоплацентраной недостаточности, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки плаценты), тромбоэмболий является показанием к исследованию на генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром [2].

Ключевые слова: мутация Лейдена, мутация в гене протромбина, осложнения беременности, тромбоз.

Введение

С началом бурного развития клинической гемостазиологии и иммунологии в 80-90-х годах XX века один за другим были открыты ряд генетических форм тромбофилии, включая мутацию FV Leiden, мутацию протромбина G20210A, полиморфизмы генов, контролирующих систему фибринолиза: в генах PAI-1, 4G/5G, t-PA I/D, фибриногена-455 A/G, фактора XII и т.д., и антифосфолипидный синдром [12]. Одновременно стала исследоваться роль генетической и приобретенной тромбофилии в этиопатогенезе не только тромботических, но и типично акушерских осложнений –

преэклампсии, невынашивания беременности, синдрома задержки роста плода, антенатальной гибели плода, ПОНРП, определяющих перинатальную заболеваемость и смертность [17]. Однако особенностью многих вариантных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникнуть при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, прием лекарств, образ жизни и т.д.). Выяснение этих дополнительных условий и своевременная диагностика помогает эффективно предотвращать развитие заболеваний и их осложнений у носителей вариантных генов [5].

Случай из клинической практики

Пациентка Б., 25 лет, обратилась за консультацией в связи с подготовкой к беременности и отягощенным акушерским анамнезом. Из анамнеза – менструации – с 12 лет, регулярные, через 28 дней, по 5 дней. Гинекологический и семейный анамнезы – не отягощены. Акушерский анамнез – 1-я беременность в 2011 г. завершилась антенатальной гибелью плода на сроке 16 нед., индуцированные роды.

В лаборатории патологии гемостаза на базе кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено детальное исследование на наличие приобретенных и наследственных форм тромбофилии и нарушение свертывающей системы гемостаза:

- 1) агрегация тромбоцитов не нарушена: с АДФ=30%, с ристомисином=31% (N=30-50%);
- 2) маркеры активации системы гемостаза: Д-димер=1 мкг/мл (N=0,5 мкг/мл), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) положительные (в норме отрицательные);
- 3) нарушения в системе протеина С (протеин С глобал. тест): НО=0,6 (N>0,7);

- 4) проба на волчаночный антикоагулянт отрицательная (в норме отсутствует);
- 5) антифосфолипидные антитела (АФА-скрин, который включает в себя определение антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, сфингомиелину) методом иммуноферментного анализа=2,5 Ед/мл (N<10 Ед/мл);
- 6) антитела к b2-гликопротеину I=1,78 Ед/мл (N<5 Ед/мл);
- 7) антитела к аннексину V=1,78 Ед/мл (N<5 Ед/мл);
- 8) антитела к протромбину=1,58 Ед/мл (N<10 Ед/мл);
- 9) исследование на наличие мутаций и полиморфизмов в генах системы гемостаза:
 - мутация G1691A в гене фактора V Лейден, гетерозиготная форма;
 - мутация G20210A в гене фактора II протромбина, гетерозиготная форма;
 - полиморфизм C807T в гене GPIa, гетерозиготная форма;
 - мутация C677T в гене фермента MTHFR, гетерозиготная форма;
 - полиморфизм 46 C>T в гене фактора XII (фактор Хагемана), гетерозиготная форма.

В результате проведенных диагностических тестов был поставлен диагноз: «подготовка к беременности». Синдром потери плода в анамнезе. Мультигенная тромбофилия (сочетание гетерозиготных форм мутаций Лейдена и протромбина). Активация внутрисосудистого микросвертывания крови и нарушение в системе протеина С.

Была проведена терапия, которая включала в себя: эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл (4000 анти-Ха МЕ) 1 раз в сутки подкожно, фолиевая кислота, витамины группы В под контролем системы гемостаза и анти-Ха-активности каждые 10 дней. Через 2 мес. на фоне проводимого лечения наступила беременность. На протяжении всей беременности пациентка продолжала получать препарат из группы низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия) в дозах от 0,4 до 1,0 мл в сут. вплоть до родов и в послеродовом периоде в течение 6 нед. По данным УЗИ и доплерометрии маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудов, нарушений не наблюдалось. Каждые 2 нед. осуществлялся контроль системы гемостаза (агрегация тромбоцитов, анти-Ха-активность, парус-тест, РКМФ, Д-димер, тромбоэластограмма, АЧТВ).

В 38 нед. во время ультразвукового исследования было выявлено двукратное обвитие пуповины вокруг шеи плода. По данным доплерометрии – нарушений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле не было.

На сроке 38-39 нед. беременная была родоразрешена оперативным путем в плановом порядке. Родилась живая, доношенная девочка, массой тела 3400, ростом 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Ребенок здоров. Послеродовый период протекал без

осложнений с получением препарата из группы низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия) в дозе 0,4 мл в сутки на протяжении 6 нед. под контролем системы гемостаза.

Обсуждение

Резистентность к активированному протеину С и мутация фактора V Leiden в настоящее время считаются наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии. В европейской популяции мутация FV Leiden выявляется у 2-7% в общей популяции и у 50% пациентов с тромбозами [3]. У гетерозиготных носителей риск тромбозов возрастает по сравнению с общей популяции в 3-8 раз, а у гомозигот – в 50-80 раз. Гомозиготная форма мутации FV Leiden в общей популяции встречается с частотой 1 на 1000 человек [14]. В нормальном состоянии APC инактивирует фактор V, тем самым препятствуя его включению в протромбиназный комплекс. Для инактивации фактора Va активированным протеином С необходимо наличие аргинина в позиции 506. Замена аргинина на глутамин приводит к тому, что фактор V становится устойчивым к расщеплению APC. Кроме того, инактивированный фактор V необходим для инактивации VIII фактора свертывания крови комплексом протеин С / протеин S [19]. Поэтому недостаточное образование инактивированного фактора V приводит к тому, что образование активированного фактора X, входящего в протромбиназный комплекс, также перестает блокироваться активированным протеином С. Мутация FV Leiden имеет двойной эффект: она является не только причиной нарушения деградации фактора Va с помощью APC, но и деградации фактора VIIIa. FVIIIa, находящийся с FIXa в теназном комплексе, защищен от деградации APC. Даже протеин S не способен повлиять на активность FVIIIa. Только совместное действие APC, протеина S и FV приводит к эффективному контролю теназного комплекса [15,16]. Расщепление в Arg506 является необходимым для возникновения APC-кофакторной активности FV. Тримолекулярный комплекс APC, протеина S и APC-расщепленного FV угнетает FVIIIa в теназном комплексе. Кроме влияния на кофакторную активность фактора V, мутация Leiden оказывает эффекты и на фибринолитические свойства фактора V, что проявляется замедлением процессов фибринолиза. Таким образом, в организме возникают условия, способствующие гиперактивации протромбиназного комплекса, что может приводить к развитию тромбоза. В обычном состоянии у носителя лейденской мутации может и не быть тромбозов. Тромбозы развиваются при наличии дополнительных факторов риска: беременности, приема гормональных контрацептивов, повышения уровня гомоцистеина, мутаций MTHFR и гена протромбина, антифосфолипидных антител. Важно отметить, что гомоцистеинемия сама по себе приводит к развитию резистентности к APC, поэтому такое

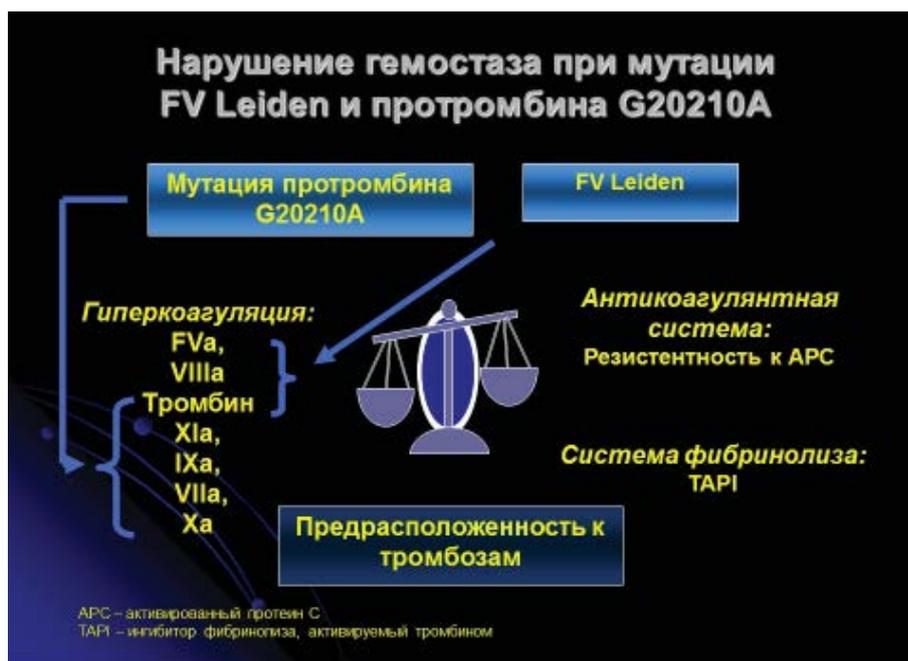


Рисунок 1. Нарушение баланса в системе гемостаза при наличии одновременно мутации FV Leiden и протромбина G20210A.

сочетание становится особенно опасным. Все это указывает на важность достаточно полного обследования пациента при подозрении на наличие тромбофилического состояния [15].

Частота мутации в гене протромбина G20210A почти также высока, как и частота Лейденской мутации. При мутации протромбина G20210A (у 87% пациентов с данным дефектом) выявляют повышенный уровень протромбина. В качестве механизма повышения уровня протромбина при мутации протромбина предполагают активацию транскрипции гена протромбина при наличии аллеля А, а также повышение стабильности протромбина [7,8]. Вследствие увеличения концентрации протромбина усиливается образование тромбина, который, в свою очередь, по принципу положительной обратной связи активирует коагуляционный каскад, стимулируя образование факторов Va, VIIIa, XIa. В то же время тромбин выполняет и антикоагулянтные функции, взаимодействуя с тромбомодулином и активируя важнейшую антикоагулянтную систему протеина С. Однако, при наличии одновременно с мутацией протромбина резистентности к APC (мутация Лейдена), не происходит инактивации факторов VIIIa и Va, которые продолжают стимулировать образование все новых количеств тромбина [13]. Таким образом, риск тромботических осложнений при таком комбинированном дефекте (сочетание мутации FV Лейден с мутацией G20210A в гене протромбина) значительно возрастает. Так, у носителей гетерозиготных форм мутации Лейдена и протромбина G20210A риск тромбозов повышается в 50-80 раз, то есть риск венозных тромбозов становится сопоставимым с таковым при гомозиготной форме мутации Лейдена. В 40% случаев

при мутации протромбина G20210A обнаруживается одновременно и мутация FV Лейден [18] (см. рис. 1).

Согласно последним данным, мутация протромбина, помимо тромбоза глубоких вен, может быть причиной цереброваскулярных тромбоокклюзионных нарушений. Подобно лейденской мутации при мутации G20210A в гене протромбина и приеме оральных контрацептивов или во время беременности риск развития тромбозов повышается в десятки и сотни раз. У носителей мутации протромбина при приеме ОК описано развитие тромбозов атипичных редких локализаций (вены головного мозга, чревный ствол) [10].

Носителям мутаций Лейдена и протромбина, тем более в комбинированной форме, противопоказан прием оральных контрацептивов. В общей популяции на фоне приема гормональных контрацептивов риск тромбозов повышается в 6-9 раз. Однако при наличии лейденской мутации риск развития тромбозов на фоне приема контрацептивов повышается в 30-50 раз. При этом риск спонтанного тромбоза высокий у лиц старше 45 лет. У молодых пациентов в большинстве случаев требуется воздействие дополнительных факторов риска, однако риск повторного тромбоза больше именно у пациентов моложе 45 лет. Риск тромбозов повышается также и в случаях травмы, хирургического вмешательства [9]. Наличие данных мутаций повышает вероятность развития целого ряда осложнений беременности: невынашивания беременности на различных сроках (риск повышается в 3 раза), задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии (гестоза), фетоплацентарной недостаточности.

Сегодня разработана успешная терапевтическая тактика ведения небеременных пациенток с венозными тромбозами. К сожалению, большое число

рекомендаций по лечению беременных с данной патологией основаны на доказательствах невысокого качества – в лучшем случае они получены в результате наблюдения и экстраполяции результатов исследований, проведенных с участием небеременных пациенток.

Выявление тромбофилических факторов является основанием для проведения антикоагулянтной терапии. Наши исследования и клинический опыт свидетельствуют о наличии этиопатогенетической связи между тромбофилией и акушерскими осложнениями и о высокой эффективности антикоагулянтной профилактики при условии ее раннего начала – с преконцепционного периода. У пациенток с тромбофилией антикоагулянтная терапия должна начинаться как можно с более ранних сроков беременности (идеально с преконцепционного периода) с целью снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности и продолжается в течение всего срока гестации.

Тем не менее, учитывая имеющиеся на сегодняшний день разноречивые данные в клинической практике акушеров, встает ряд вопросов: 1) Следует ли рутинно обследовать всех беременных на тромбофилию? 2) Следует ли рутинно применять НМГ при синдроме потери плода, ПЭ и СЗВРП в анамнезе?

Заключение

Основная проблема, которая существует на сегодняшний день в современном акушерстве, – это проблема рутинного обследования пациентов без отягощенного акушерского анамнеза или с одним невынашиванием беременности. Данный клинический случай – яркий пример подтверждения такой необходимости. Если бы пациентка не получала антикоагулянтную терапию на этапах подготовки к беременности, во время беременности и послеродового периода, то у нее был высочайший риск развития венозных тромбоэмболических осложнений и повторного невынашивания беременности. В данном случае обследование было проведено случайно по желанию самой женщины и рекомендации лечащего врача. С точки зрения ученых и понимания патогенетических механизмов развития данных осложнений, с целью минимизации развития венозных тромбозов и тромбоэмболий легочных артерий и снижения риска материнской и плодовой смертности мы должны предлагать обследование на приобретенные и генетические формы тромбофилии. К сожалению, запоздалая диагностика, несвоевременное или неадекватное лечение, недостаточная профилактика тромбообразования обуславливают высокую смертность от тромботических осложнений [1,4].

Литература:

1. Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике: систематизация подходов к терапии. Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 3: 55-56.
2. Alfirevic Z., Roberts D. et al. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 2002; 101 (1): 6-14.
3. Bonnar J., Redman C.W., Denson K.W. The role of coagulation and fibrinolysis in preeclampsia. *Perspect. Nephrol. Hypertens.* 1976; 5: 85-93.
4. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114 (5-6): 409-414.
5. Dolitzky M., Inbal A., Brenner B. et al. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 362.
6. Glueck C.J., Kupferminc N.J. et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2001 Jan; 97 (1): 44-8.
7. Gris J.C., Mercier E. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004; 103 (10): 3695-3699.
8. Greet I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review. *Blood.* 2005; 106:401-7.
9. Jespersen J. Plasma resistance to activated protein C: an important link, between venous thromboembolism and combined oral contraceptives – a short review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 1996; 1: 3-11.
10. 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.
11. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
12. Kupferminc M.J., Fait G. et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens. Pregnancy.* 2001; 20 (1): 35-44.
13. Lanir N., Aharon A., Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2003; 16 (2): 183-195.
14. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007; 109: 3161-3172.
15. Rey E., Garnean P. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 58-64.
16. Riyazi N., Leeda M. et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 80 (1): 49-54.
17. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2005; 132: 171-96.
18. Rosendaal F.R. et al. Estrogens, Progesterons and Thrombosis. *J. Thromb. Hemost.* 2003; 1: 1371-80.
19. Zoller B., Garcia D.F., Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica.* 1999; 84:59-70.

References:

1. Thromboembolic complications in obstetric practice: systematization of approaches to therapy. Proceedings of the XIV All-Russian Scientific Forum «Mother and Child» [Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике: систематизация подходов к терапии]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2013; 3: 55-56.
2. Alfirevic Z., Roberts D. et al. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 2002; 101 (1): 6-14.
3. Bonnar J., Redman C.W., Denson K.W. The role of coagulation and fibrinolysis in preeclampsia. *Perspect. Nephrol. Hypertens.* 1976; 5: 85-93.
4. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
5. Dolitzky M., Inbal A., Brenner B. et al. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 362.
6. Glueck C.J., Kupfermanc N.J. et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2001 Jan; 97 (1): 44-8.
7. Gris J.C., Mercier E. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004; 103 (10): 3695-3699.
8. Greet I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review. *Blood.* 2005; 106:401-7.
9. Jespersen J. Plasma resistance to activated protein C: an important link, between venous thromboembolism and combined oral contraceptives – a short review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 1996; 1: 3-11.
10. 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.
11. Kupfermanc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
12. Kupfermanc M.J., Fait G. et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens. Pregnancy.* 2001; 20 (1): 35-44.
13. Lanir N., Aharon A., Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2003; 16 (2): 183-195.
14. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007; 109: 3161-3172.
15. Rey E., Garnean P. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 58-64.
16. Riyazi N., Leeda M. et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 80 (1): 49-54.
17. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2005; 132: 171-96.
18. Rosendaal F.R. et al. Estrogens, Progesterons and Thrombosis. *J. Thromb. Hemost.* 2003; 1: 1371-80.
19. Zoller B., Garcia D.F., Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica.* 1999; 84:59-70.

PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN A YOUNG WOMAN WITH CONCOMITANT MUTATION IN LEIDEN AND PROTHROMBIN GENE G20210A

Kapanadze D.L.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: pregnancy and childbirth in women with genetic or acquired thrombophilia is usually associated with a high risk to both thrombotic and obstetric complications and fruit. Unambiguous answer to the question of routine screening for thrombophilia in women with a history of obstetric history does not exist until now. It should be noted that the physiological hypercoagulable inherent pregnant, often for the first time reveals the background congenital and / or acquired disorders of hemostasis, which previously could be asymptomatic. A history of fetal loss syndrome, severe obstetric complications (severe preeclampsia, severe twin-placental failure, fetal death, premature detachment of the placenta), thromboembolism is an indication for the study of genetic thrombophilia and antiphospholipid syndrome.

Key words: Leiden mutation, mutation in the prothrombin gene, complications of pregnancy, thrombosis.