



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

УДК 618.3-06

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

О.М. ЗАРУДСКАЯ¹
М.И. ЧУРНОСОВ²

¹ *Областная клиническая
больница Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

² *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: zarudskayaom@yandex.ru

В литературном обзоре представлены основные этиопатогенетические аспекты плацентарной недостаточности (ПН) и ее основного проявления – синдрома внутриутробной задержки роста плода (СЗРП). Одним из факторов, приводящих к развитию ПН и СЗРП, является тромбофилия. Показана значимая роль отдельных генетических полиморфизмов врожденной тромбофилии (Leiden FV 1691G/A, протромбина FII 20210G/A, проконвертина FVII 10976G/A, фибриногена FI -455 G/A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (4G/5G), MTHFR 677C/T и др.) в развитии различных акушерских осложнений, в том числе ПН и СЗРП.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, синдром внутриутробной задержки роста плода, наследственная тромбофилия.

Плацентарная недостаточность – это синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, при прогрессировании которых развивается синдром задержки роста плода (СЗРП) [25]. Плацентарная недостаточность (ПН) является одним из наиболее распространенных осложнений беременности: при невынашивании встречается в 50-77% случаев, при преэклампсии – в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25-45%, у перенесших вирусную и бактериальную инфекцию – более чем в 60% наблюдений [1, 25]. Перинатальная смертность у женщин, перенесших плацентарную недостаточность, составляет среди доношенных новорожденных 10,3%, среди недоношенных – 49% [11, 12]. В 60% случаев ПН приводит к развитию СЗРП, который занимает третье место в структуре причин перинатальной заболеваемости. В дальнейшем у детей с СЗРП отмечается отставание в физическом развитии (60%), его дисгармоничность (80%), задержка темпов психомоторного развития (42%) [6].

Плацентарная недостаточность имеет мультифакториальную природу [2, 3, 25]. Одним из факторов, приводящим к развитию ПН и СЗРП, является тромбофилия [2, 13, 17, 19, 24]. Показана значимая роль отдельных генетических полиморфизмов врожденной тромбофилии (Leiden FV 1691G/A, протромбина FII 20210G/A, проконвертина FVII 10976G/A, фибриногена FI -455G/A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (4G/5G), MTHFR 677C/T и др.) в развитии таких акушерских осложнений, как привычное невынашивание беременности, преэклампсия, отслойка плаценты [13, 14, 17, 19, 22, 23, 24]. Однако как в России, так и за рубежом генетические



исследования тромбофилии рассматривают ее вклад в основном в формирование тромботических осложнений, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и лишь некоторых акушерских осложнений (привычное невынашивание беременности, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты) [1, 3, 4, 5, 8, 13, 17, 19, 20, 23, 24, 26]. Вопрос вклада врожденной тромбофилии в развитие ПН и СЗРП недостаточно освещен в литературе, а имеющиеся данные порой противоречивы.

По мнению Н. Nishizawa et al. (2011) в основе развития преэклампсии и синдрома внутриутробной задержки развития плода лежат общие этиологические факторы и патогенетические механизмы. Многие гены преэклампсии имеют огромное значение в развитии СЗРП и включают anti-angiogenic факторы, FLT1 и ENG. Экспрессия по крайней мере 62 генов связана с развитием этих двух осложнений беременности.

Ряд авторов С.Л. Stella et al. (2006), R.V. Zotz et al. (2008), A. Kosar et al. (2011) считают, что женщины с приобретенными и наследственными тромбофилиями находятся в группе повышенного риска по развитию венозного тромбоэмболизма и гестационных осложнений (привычное невынашивание беременности, преэклампсия, СЗРП, преждевременная отслойка плаценты). По крайней мере 50% случаев венозного тромбоэмболизма у беременных связаны с наследственной или приобретенной тромбофилией [10, 21]. Тромбофилия (приобретенная, наследственная или сочетанная) является патогенетически неблагоприятным фоном и фактором риска важнейших акушерских осложнений: синдрома потери плода (39,1%); тяжёлого гестоза (18,2%), отслойки хориона (11,5%); тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде; преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (13,63%) [8]. Тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелой преэклампсией и преэклампсией средней степени тяжести [3, 5].

Yamada et al. (2000) доказали, что многие осложнения беременности сопровождаются тромбозом спиральных артерий, который является следствием наследственной тромбофилии. Риск гестоза у женщин, являющихся носительницами варианта 5G/4G мутации PAI-1, примерно в 2 раза выше, чем у женщин – носительниц варианта 5G/5G, а у женщин – носительниц варианта 4G/4G риск гестоза был в 2 раза выше, чем при варианте 5G/4G.

Среди беременных с СЗРП имеется высокая частота встречаемости тромбофилии. По данным А. Jamal et al. (2010), распространенность тромбофилии в группе женщин с СЗРП составила 55,9% по сравнению с 10,3% контрольной группы. Дефицит протеина С был наиболее часто встречаемым дефектом в группе СЗРП (41,1%) по сравнению с контрольной группой 2,9% ($P < 0,001$).

По данным С.Л. Блинецкой (2009), при привычном невынашивании беременности наследственные тромбофилии (MTHFR 677C/T, FII 20210G/A, Leiden FV 1691G/A, PAI-1 4G/5G) встречаются в 31,9% случаев. Гомозиготная мутация гена MTHFR 677C/T является фактором риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений. По сравнению с гетерозиготной мутацией отношение шансов репродуктивных потерь при гомозиготной мутации гена MTHFR 677C/T составило 14 (95% доверительный интервал 1,3-150,02), а отношение шансов развития гестационных осложнений – 7,93 (95% доверительный интервал 1,47-42,7). Наличие изолированной гетерозиготной мутации MTHFR 677C/T не является фактором риска как гестационных так и тромботических осложнений.

Ф. Фасо et al. (2009) в своем мета-анализе оценили взаимосвязь между наличием наследственной тромбофилии (гомо- и гетерозиготами по фактору Лейдена и гомозиготами по мутации MTHFR) и СЗРП. Выявлена достоверная ассоциация между фактором V Leiden и СЗРП. Ассоциация между мутацией MTHFR и наличием СЗРП оказалась недостоверной.

В аналогичном исследовании канадскими учеными Н.Е. Howley et al. (2005) показана ассоциация между наличием мутации Лейдена и вариантом гена протромбина (20210G/A) и развитием синдрома внутриутробной задержки плода. Выявлена существенная ассоциация между мутацией фактора Лейдена и развитием



СЗРП и мутацией протромбина и СЗРП. Авторы считают, что наличие мутации Лейден и протромбина можно рассматривать как фактор риска формирования СЗРП.

Итальянские ученые G. Larciprete et al. (2010) выявили следующие ассоциации: комбинация мутации MTHFR 677C/T с мутацией PAI-1 (5G/5G) достоверно связана с наступлением внутриутробной гибели плода; развитие HELLP-синдрома ассоциировано с одновременным присутствием мутации VIII и X факторов; комбинации мутации MTHFR 677 C/T с мутацией VIII фактора и мутации II фактора с мутацией V фактора связаны с наступлением отслойки плаценты. Развитие СЗРП ассоциировано с наличием мутации MTHFR. Очевидно, что отдельные виды тромбофилии, а также их комбинации несут в себе более высокий риск наступления неблагоприятных акушерских событий. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи между наличием генов тромбофилии и неблагоприятными акушерскими исходами.

P. Ivanov et al. (2009) изучили взаимосвязь наличия мутации Лейдена, мутации гена протромбина 20210G/A и развития необъяснимых антенатальных потерь плодов. Из исследования исключались женщины с многоплодной беременностью, врожденными аномалиями, внутриутробной инфекцией и хорионамнионитом. Распространенность мутации Лейдена была достоверно выше в исследуемой группе (21,1%) по сравнению с контрольной группой (6,3%) ($p=0,045$). Распространенность мутации протромбина была также намного выше в исследуемой группе (10%) по сравнению с контрольной (2,5%). Обнаружена высокая распространенность (более 40%) мутации Лейдена и гена протромбина 20210G/A у пациенток с антенатальной гибелью плода в анамнезе и другими акушерскими осложнениями (преэклампсия, отслойка плаценты, синдром задержки внутриутробного развития плода).

Большинство ученых считают, что всех женщин с отягощенным акушерским анамнезом (привычной потерей беременности, отслойкой плаценты, синдромом внутриутробной задержки плода и др.) необходимо обследовать на наличие врожденных и приобретенных тромбофилий [15, 16]. По данным A. Jamal et al. (2010), во всех случаях с отягощенным акушерским анамнезом по СЗРП был положительный результат обследования на тромбофилии.

A. Arodi et al. (2009) считают, что кесарево сечение у женщин с тромбофилиями в большей степени связано с общими акушерскими причинами, чем с факторами, специфичными для тромбофилии. У женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения, имели место: более ранний срок гестации ($P=0,019$), низкий вес при рождении ($P=0,048$), более высокая частота преждевременных родов ($P<0,001$), гестационной гипертензии ($P=0,028$), синдрома внутриутробной задержки развития плода/антенатальной гибели/отслойки плаценты ($P=0,065$) по сравнению с теми, которые рожали через естественные родовые пути.

Ввиду наличия ассоциации между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности клиницисты все шире используют антитромботическую терапию у таких женщин [15, 21, 24].

A. Kosar et al. (2011) в своем исследовании определили частоту успешных родов и потерь плода у пациенток с наследственной тромбофилией на фоне лечения микродозами ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярными гепаринами. Назначение 80 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно проводилось с момента установления диагноза наследственной тромбофилии на протяжении всей беременности и отменялось за 3 дня до родоразрешения. Низкомолекулярный гепарин назначался пациенткам после положительного теста на беременность либо сразу после определения пула ооцитов (у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе). В группе исследования были обнаружены следующие мутации: гена MTHFR C677T, дефицит протеина S, мутация Лейдена FV, мутация протромбина 20210G/A и дефицит антипротромбина III. На фоне лечения частота благоприятного исхода беременности достигала от 60 до 80%.

Таким образом, проведенный анализ литературы свидетельствует о полиэтиологичности плацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной



задержки роста плода. Важную роль в формировании этих осложнений беременности играют гиперкоагуляция и тромбофилии. Среди наиболее часто встречающихся полиморфизмов, обуславливающих врожденные тромбофилии, – Leiden FV 1691G/A, протромбина FII 20210G/A, фибриногена FI-455G/A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (4G/5G), MTHFR 677C/T и другие.

Литература

1. Близначкая, С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Л. Близначкая. – М., 2009.
2. Макацария, А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М. : Триада X, 2003. – 904 с.
3. Макацария, А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // – М. : РУССО, 2001. – 704 с.
4. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина // Рук. для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 1064 с.
5. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария [и др.] – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 480 с.
6. Рыбкина, Н.Л. Недоношенные дети: фетоинфантильные потери, заболеваемость, гормональные особенности периода адаптации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Л. Рыбкина. – Казань, 2000. – С. 24.
7. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : метод. пособие и клин. протоколы / В.М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.
8. Тактика ведения беременных с тромбофилией / А.А. Степанова [и др.] // Вестник НГУ. – 2009. – Т. 7, вып. 2 – С. 34-43.
9. Independent risk factors for cesarean section among women with thrombophilia / A. Arodi [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2009 Sep. – 22 (9). – V. 770. – P. 5.
10. Carbone, J.F. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies / J.F. Carbone, R. Rampersad // Clin Lab Med. – 2010 Sep. – № 30(3). – V. 747. – P. 60.
11. Chatelain, P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences / P. Chatelain // Endocr Regul. – 2000. – 34: 1: 33. – P. 36.
12. Diamond, F.B. Fetal growth programs future health: causes and consequences of intrauterine growth retardation / F.B. Diamond // Adv Pediatr. – 2001. – V. 48. – P. 245-272.
13. Facco, F. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis / F. Facco, W. You, Grobman // W Obstet Gynecol. – 2009 Jun. – № (6). – V. 1206-16.
14. Howley, H.E., A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction / H.E. Howley, M. Walker, M.A. Rodger // Am J Obstet Gynecol. – 2005 Mar. – № 192(3). – P. 694-708.
15. Inherited thrombophilic factors in women with unexplained intrauterine fetal deaths / P. Ivanov, R. Komsa-Penkova, E. Konova [et al.] // Akush Ginekol (Sofia). – 2009. – №48(4). – P. 3-7.
16. The association of thrombophilia with fetal growth restriction / A. Jamal, S. Hantoshzadeh, H. Hekmat, S. Abbasi // Arch Iran Med. – 2010 Nov. – № 13(6). – V. 482. – P. 5.
17. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study / A. Kosar, B. Kasapoglu, S. Kalyoncu [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2011 Jan. – 22(1). – V. 14. – P. 8.
18. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? / G. Larciprete, F. Rossi, T. Deaibess [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2010 Oct. – № 36(5). – P. 996-1002. Epub 2010 Sep 27.
19. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction / H. Nishizawa, S. Ota, M. Suzuki [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2011 Feb. – № 17 (7). – P. 447-452.
20. Factor VII polymorphisms associated with plasma factor VII coagulant activity levels in healthy Tunisians / M. Nour, F.B. Slama, R.M. Maaroufi [et al.] // East Mediterr Health J. – 2005 Jan-Mar. – № 11(1-2). – V. 102. – P.8.



21. Raju, N. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy / N. Raju, S.M. Bates // *Expert Rev Hematol.* – 2009 Apr. – № 2(2). – V. 183. – P. 96.
22. Seremak-Mrozikiewicz, A. The connection between Arg353Gln polymorphism of coagulation factor VII and recurrent miscarriages / A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews, G. Kurzawińska // *Ginekol Pol.* – 2009 Jan. – № 80(1). – P. 8-13.
23. Genotype-phenotype relationship of F7 R353Q polymorphism and plasma factor VII coagulant activity in Asian Indian families predisposed to coronary artery disease / J. Shanker, G. Perumal, A. Maitra [et al.] // *J Genet.* – 2009 Dec. – № 88(3). – V. 291. – P. 7.
24. Stella, C.L. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome / C.L. Stella, B.M. Sibai // *Clin Obstet Gynecol.* – 2006 Dec. – № 49(4). – V. 850. – P. 60.
25. Obstetric management of fetal growth retardation / U. Zollner, M. Rehn, G. Girschick, J. Dietl // *Geburtshilfe Neonatol.* – 2011 Apr. – № 215(2). – P. 49-59.
26. Zotz, R.B. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction / R.B. Zotz, C. Sucker, A. Gerhardt // *Hamostaseologie.* – 2008 Dec. – № 28(5). – V. 455. – P. 64.

THE ROLE OF CONGENITAL THROMBOPHILIA IN THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND SYNDROME OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

O.M. ZARUDSKAYA¹
M.I. CHURNOSOV²

¹⁾ *Regional clinical hospital
of St. Ioasaf, Belgorod*

²⁾ *Belgorod National
Research University*

e-mail: zarudskayaom@yandex.ru

In the literature review presents the main aspects of the etiology, pathogenesis of placental insufficiency (PI) and its main manifestations - the syndrome of intrauterine growth retardation (FGR). Thrombophilia is one of the factors leading to the development of PI and FGR. Showing importance role of genetic polymorphisms of congenital thrombophilia (Leiden FV 1691G/A, prothrombin FII 20210G/A, factor VII 10976G/A, fibrinogen FI - 455G/A, plasminogen activator inhibitor PAI-1 (4G/5G), MTHFR 677C/T and others) in the development of various obstetric complications, including PI and FGR.

Key words: placental insufficiency, syndrome of intrauterine growth retardation and inherited thrombophilia.