

С.І. Жук, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, І.В. Ус, Перинатальний центр, м. Київ, І.М. Атаманчук, клініка генетики репродукції «Вікторія»

## Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми

Невиношування вагітності є однією з актуальних проблем сучасного акушерства через його прямий зв'язок із перинатальною захворюваністю та смертністю. Це питання потребує подальшого вивчення для профілактики самовільних абортів, передчасних пологів та народження дітей з низькою масою тіла.

За узагальненими даними світової літератури, серед причин невиношування вагітності близько 7% припадає на хромосомні аномалії, близько 10% – на анатомічні і близько 15% – на гормональні фактори. Приблизно 6% становить невиношування неясного генезу, і 55-62% випадків невиношування зумовлені дефектами гемостазу [4].

Термін «тромбофілія» означає схильність до тромбозу внаслідок генетичних чи набутих дефектів у системі гемостазу. Тромбофілії можуть виникати на всіх стадіях процесу згортання крові, який є результатом складної взаємодії формених елементів крові, факторів згортання та ендотелію, який має як антикоагулянтні, так і прокоагулянтні властивості. Згідно з результатами популяційних досліджень поширеність тромбофілій у медичній практиці становить 15-20% [4].

Слід зазначити, що вагітність – стан, який є своєрідним «екзаменом» на наявність прихованої тромбофілії, оскільки сама вагітність супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією, і в цей період у 5-6 разів підвищується ризик тромбозів, що призводить до появи клінічних проявів раніше безсимптомної тромбофілії [1, 7]. Маніфестація тромбофілій під час вагітності має різний спектр порушень: від макротромбоутворення у великих судинах до мікротромбоутворення та порушення мікроциркуляції в життєво важливих органах.

Крім того, якщо раніше роль тромбофілій в патогенезі невиношування вагітності розглядали лише з точки зору тромбоутворення в судинах плацентарного ложа, то сьогодні погляди на патогенетичний вплив тромбофілій значно розширилися [2, 6].

Перш за все патогенез невиношування вагітності у пацієнток із тромбофіліями пов'язаний з порушенням процесів імплантації бластоцисти і плацентації. Розвиток і функціонування плаценти є складним процесом ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій, які можуть порушуватися за наявності тромбофілічних станів. В умовах гіпофібринолізу відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення, що призводить до появи дефектів імплантації бластоцисти і порушення інвазії трофобласта. Неповноцінна інвазія трофобласта у спіральні артерії викликає порушення плацентарної перфузії.

По-друге, встановлено, що компоненти системи гемостазу не тільки беруть участь у регуляції згортання крові, а й слугують медіаторами запалення [3]. Зазвичай генетично зумовлені та набути порушення гемостазу не можуть не позначитися на регуляції запальних процесів. Ендотеліопатія, мікротромбози і стан гіпофібринолізу в подальшому спричиняють розвиток синдрому втрати плода, гестозу, плацентарної недостатності, синдрому затримки розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Жінки з описаною патологією входять до групи високого ризику щодо розвитку тромбозів і тромбоемболії протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Таким чином, значення тромбофілічних станів у матері в патогенезі ускладнень вагітності встановлено і потребує подальшого вивчення. Однак якщо раніше обговорювалася лише роль материнських тромбофілій у розвитку акушерських ускладнень, то нині з'явилися наукові роботи й дані про роль плодової тромбофілії в генезі репродуктивних втрат.

До діагностичних критеріїв тромбофілій належать:

- один або більше випадків внутрішньоматричної загибелі морфологічно нормально плоду після 10 тижнів вагітності, підтверженої під час ультразвукового дослідження або морфологічно;
- один або більше епізодів передчасних пологів морфологічно нормальною дитиною до 34 тижнів вагітності в результаті тяжкої прееклампсії, еклампсії або плацентарної недостатності;
- три і більше послідовних самовільних абортів за умови виключення гінекологічної патології, гормональної недостатності або хромосомних порушень у обох батьків.

У разі набутих тромбофілій репродуктивні втрати реєструють в основному в термін до

10 тижнів вагітності, генетичних – у більш пізні терміни гестації [5].

У наш час відомо і добре вивчено сім основних генетично зумовлених форм тромбофілій:

- дефіцит антитромбіну III;
- дефіцит протейну С;
- дефіцит протейну S;
- резистентність до активованого протейну С, або мутація V фактора (мутація Leiden);
- мутація гена протромбіну G20210A;
- гіпергомоцистеїнемія;
- поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену (PAI-1).

До набутих тромбофілій належать:

- антифосфоліпідний синдром (АФС);
- гіперкоагуляція на тлі:
  - гестозу;
  - екстрагенітальної патології (вади серця, захворювання нирок, печінки, гіпертензивний синдром, варикозне розширення вен, ендокринопатії – ожиріння, цукровий діабет);
- інфекційного процесу різної локалізації.

Комбіновані форми тромбофілій (поєднання кількох набутих і спадкових дефектів системи гемостазу) підвищують ризик невиношування вагітності в декілька разів.

Сучасний рівень знань і можливості лабораторної діагностики дозволяють задовго до настання вагітності визначити необхідність профілактики невиношування вагітності і розпочати її ще в прегравідарному періоді, що, безумовно, є найбільш ефективним підходом.

Для успішної профілактики тромбоемболічних ускладнень необхідний ретельний відбір жінок, які становлять групу ризику щодо розвитку тромбофілічних станів.

Критеріями відбору мають бути:

- вік понад 35 років;
- наявність кількох пологів в анамнезі;
- ожиріння (індекс маси тіла >29 кг/м<sup>2</sup> до вагітності);
- тромбоз глибоких вен або тромбоемболія в анамнезі;
- тривала іммобілізація (наприклад, під час проведення токолізу);
- дегідратація (блювання у вагітних);
- синдром гіперстимуляції яєчників;
- травма кісток таза;
- злоякісні новоутворення.

На сьогодні отримано значну кількість клінічних даних і проведено аналіз результатів багатоцентрових досліджень, що дозволило виділити спадкові тромбофілії в самостійну групу причин невиношування вагітності [4]. Тому до переліку методів дослідження слід включити детальне вивчення сімейного анамнезу жінок (наявності тромбозів, тромбоемболій, тромбофлебітів, інфарктів, інсультів у родичів, а також ранніх смертей у результаті серцево-судинних захворювань, що також вказує на ймовірність генетичного дефекту).

Для підтвердження наявності генетичних факторів ризику спадкового тромбозу проводять генетичний аналіз поліморфізмів генів (нормальні та дефектні варіанти), які кодують фактори та компоненти системи гемостазу і призводять до їх аномального синтезу чи порушення функціональної активності. Скринінг генетичних поліморфізмів тромбофілій допомагає на ранньому етапі вагітності виявити групу ризику щодо невиношування і внести відповідні корективи в тактику ведення таких пацієнток.

Критеріями для обстеження на наявність спадкових дефектів гемостазу є такі дані анамнезу:

- сімейний анамнез – тромбоемболії у родичів віком до 40 років;
- епізоди венозних та/або артеріальних тромбозів у віці до 40 років;
- рецидивуючі тромбози у пацієнтки та найближчих родичів;

– тромбоемболічні ускладнення під час вагітності, після пологів, на тлі використання гормональної контрацепції;

– повторні втрати вагітності, мертвородження, затримка внутрішньоматричного розвитку плода, відшарування плаценти;

– ранній початок прееклампсії, HELLP-синдром.

Визначення генетичних поліморфізмів різних ланок гемостазу в перспективі дозво-

лить проводити бальну оцінку генетичних факторів ризику тромбозу.

Після оцінки ризику тромботичних ускладнень наступним етапом є ретельне вивчення показників згортання крові, що включає визначення часу згортання крові, протромбінового часу, міжнародного нормалізаційного співвідношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, вмісту фібриногену і маркера активації внутрішньосудинного згортання крові D-димера, а також кількості й агрегації тромбоцитів. Зазначені тести є найбільш чутливими та обов'язковими для діагностики ускладнень вагітності, пов'язаних із тромбофілією.

Ведення вагітних із тромбофіліями потребує усунення причини набутої тромбофілії (по можливості). Таким чином, наступним етапом є виключення найбільш поширеної набутої форми тромбофілії – АФС з урахуванням лабораторних критеріїв, регламентованих XI Міжнародним конгресом з АФС, який відбувся в Австралії 2006 року:

- вовчаковий антикоагулянт, який виявляється у двох або більше дослідженнях з інтервалом не менше 12 тижнів;
- антитіла до кардіоліпіну класу IgG та/або IgM, які виявляються у двох або більше дослідженнях з інтервалом не менше 12 тижнів;
- антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну класу IgG та/або IgM, які виявляються у двох або більше дослідженнях з інтервалом не менше 12 тижнів.

Гіпергомоцистеїнемія може розвиватися внаслідок наявності генетичних факторів (поліморфізму гена MTHFR C667T та інших, мутації CSB), а також може бути набутою. Для виключення гіпергомоцистеїнемії проводять визначення рівня гомотеїну в сироватці крові [7].

Таким чином, після діагностики факторів ризику тромбофілічних станів та на підставі даних лабораторного дослідження обов'язковим є призначення індивідуальних профілактичних програм у прегравідарному періоді.

Основним патогенетичним профілактичним заходом у цього контингенту жінок є застосування антитромботичних препаратів. Препаратом вибору на сьогодні є низькомолекулярний гепарин, який не проникає через плаценту, забезпечує низький ризик кровотеч та гепариніндукованої тромбоцитопенії [5].

Лабораторними критеріями ефективності антитромботичної терапії є нормалізація рівнів маркерів тромбофілії (показників коагулограми), кількості й агрегації тромбоцитів. Клінічними критеріями слугують відсутність тромботичних епізодів, гестозу, загрози переривання вагітності або передчасних пологів, плацентарної недостатності.

У жінок із найбільшим ризиком тромбофілічних ускладнень (генетичні форми тромбофілій, АФС, тромбози в анамнезі) антикоагулянтну терапію призначають на весь період вагітності. Пацієнткам, які отримували низькомолекулярні гепарини протягом усієї вагітності, слід відмінити препарат напередодні розродження. Профілактику тромбоемболічних ускладнень у післяпологовому/післяопераційному періоді необхідно відновити через 6-8 год та проводити упродовж 10-14 діб.

У разі тяжких форм АФС показаний плазмаферез, який забезпечує виведення надлишку цитокінів, імунних комплексів та



С.І. Жук

інших медіаторів, а також інфузія свіжозамороженої плазми.

Використання кортикостероїдів з метою пригнічення аутоімунного процесу у вагітних з АФС є недоцільним, оскільки вони здійснюють протромботичний ефект, стимулюючи активацію внутрішньосудинного згортання крові. Крім того, кортикостероїди порушують процес коагеноутворення, призводять до витончення навколоплідних оболонок і передчасного відходження навколоплідних вод. Кортикостероїди можуть також зумовлювати реактивацію вірусної інфекції. Застосування кортикостероїдів виправдане лише при деяких варіантах вторинного АФС (у вагітних із системним червоним вовчаком та іншими аутоімунними захворюваннями).

Додаткова терапія включає полівітаміни для вагітних, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, антиоксиданти, фолієву кислоту та вітаміни В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> (у разі гіпергомоцистеїнемії). Пацієнткам із дефіцитом протейну С, окрім антикоагулянтної профілактики, показана інфузія концентрату протейну С.

Таким чином, оцінка ролі різних форм тромбофілій у патогенезі невиношування вагітності вказує на багатофакторний генез таких ускладнень. Перебіг, тяжкість і поширеність тромбофілічних ускладнень недостатньо вивчені, а схеми ведення таких хворих відсутні. Спектр клінічних проявів потребує проведення широкого диференційованого пошуку, введення в практику нових високочутливих методів обстеження та лікування.

Вкрай необхідними на сьогодні є проведення повноцінного скринінгу вагітних, оцінка ризиків можливих тромбофілічних ускладнень, яка надасть можливість своєчасно діагностувати патологічний стан і розпочати терапію ще до розвитку клінічних проявів тромбофілії.

Маємо надію на впровадження сучасних методів діагностики та індивідуальних лікувальних програм у практику акушерів-гінекологів. Саме такий підхід забезпечить стабілізацію одного з найважливіших показників роботи акушерів-гінекологів – перинатальної захворюваності і смертності.

### Література

1. Айламазян Э., Баранов В., Зайнулина М., Глюков А. Тромбофилия как фактор риска акушерской патологии // Врач. – 2008. – № 10. – С. 97-101.
2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): Учебно-методическое пособие. – Д.: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
3. Макария А., Шаховская Е. Профилактика вторичных репродуктивных потерь при антифосфолипидном синдроме // Врач. – 2008. – № 10. – С. 89-91.
4. Макария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
5. Матвеева Т.Е., Бицалзе В.О., Баймуралова С.М., Аляутдин О.С., Патрушев Л.И., Макария А.Д. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 26-30.
6. Петрейков Е. Клиническая эффективность прегравидарной подготовки пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией // Врач. – 2008. – № 1. – С. 66-70.
7. Жук С.И., Чечуга С.Б. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – С. 14.