

УДК 618.39

DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-154-158

**К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ РЕПРОДУКТИВНОГО
ПОТЕНЦИАЛА (ВЛИЯНИЕ ТРОМБОФИЛИЙ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ)
(Обзор литературы)**

Е.А. Кибец, И.А. Цопова

Представлен обзор литературных источников о влиянии тромбофилий на частоту репродуктивных потерь. В современной трактовке репродуктивные потери, определяемые как «синдром потери плода» и включающие множество осложнений во время беременности и родов, часто ассоциируются с различными формами тромбофилии. Несмотря на значительное количество зарубежных публикаций, изучение данного вопроса остается актуальной проблемой в акушерской практике, особенно для Кыргызстана.

Ключевые слова: синдром потери плода; мутация Лейден; антифосфолипидный синдром; гипергомоцистенемия.

**РЕПРОДУКТИВДУУ ПОТЕНЦИАЛДЫН ТОБОКЕЛДИГИН БАШКАРУУГА
БАА БЕРҮҮ МАСЕЛЕСИ БОЮНЧА (ТРОМБОФИЛИЯНЫН РЕПРОДУКТИВДУУ
ЖОГОТУУЛАРГА ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ)
(Адабияттарга сереп салуу)**

Е.А. Кибец, И.А. Цопова

Тромбофилиянын репродуктивдүү жоготуулардын жыштыгына тийгизген таасири жөнүндө каралып чыккан адабий булактар сунушталат. Заманбап чечмелөөдө «түйүлдүктү жоготуу синдрому» катары аныкталган жана кош бойлуулук жана төрөт учурундагы көптөгөн кыйынчылыктарды камтыган репродуктивдүү жоготуулар көбүнчө тромбофилиянын ар кандай формалары менен байланышкан. Чет элдик басылмалардын олуттуу санына карабастан, бул маселени изилдөө акушердик практикада, өзгөчө Кыргызстан үчүн актуалдуу көйгөй бойдон калууда.

Түйүндүү сөздөр: түйүлдүктү жоготуу синдрому; Лейден мутациясы; антифосфолипид синдрому; гипергомоцистенемия.

**TO THE ISSUE OF RISK MANAGEMENT ASSESSMENT
REPRODUCTIVE POTENTIAL (THE EFFECT OF THROMBOPHILIA
ON REPRODUCTIVE LOSSES)
(Literature review)**

E.A. Kibets, I.A. Tsopova

The article provides literature review about the impact of thrombophilia in the frequency of reproductive losses. In the modern interpretation reproductive losses, defined as “fetal loss syndrome” and including many complications during pregnancy and childbirth, are often associated with various forms of thrombophilia. Despite the large number of foreign publications to examine the question remains an urgent problem in obstetric practice, especially in Kyrgyzstan.

Keywords: fetal loss syndrome; Leiden mutation; antiphospholipid syndrome; hyperhomocystenemia.

Введение. По современным представлениям репродуктивные потери являются общепризнанными критериями оценки демографического благополучия и индикатором социально-экономического развития общества [1, 2]. Следовательно, одной из актуальнейших проблем практического акушерства остается задача снижения репродуктивных потерь и, в частности, перинатальной смертности. По данным российских исследователей, за последние годы почти на треть уменьшилось количество женщин, благополучно заканчивающих беременность, а их состояние здоровья заметно ухудшилось [3, 4]. В Кыргызстане смертность детей первого года жизни в 2–4 раза выше, чем в экономически развитых странах мира, причем основное место в структуре младенческой смертности занимают перинатальная патология и низкий уровень репродуктивного здоровья женщин [5].

Понятие «репродуктивные потери» в последние годы получило более широкую трактовку и определяется как «синдром потери плода», означающий потерю продуктов зачатия на всех этапах развития плода в результате самопроизвольного и вынужденного (по медицинским и социальным показаниям) прерывания беременности, мертворождения, а также смерть детей первого года жизни. Считается, что формирование представлений об общности патогенетических механизмов репродуктивных потерь в разные сроки беременности и объединение в один синдром позволяет глобальнее и шире подходить к диагностике и профилактике их еще до наступления беременности [6].

В структуре причин синдрома потери плода, наряду с хромосомными, генетическими, анатомическими, эндокринными, инфекционными и иммунными нарушениями, в отдельную группу выделяются нарушения в системе гемостаза [7, 8] и врожденные и приобретенные тромбофилии [9]. В последнее время именно эта гетерогенная группа синдромов вызывает значительный интерес в акушерско-гинекологической практике, потому что многие осложнения во время беременности и родов (первичная и вторичная плацентарная недостаточность, синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка плаценты, аномалии родовой

деятельности, интранатальная внутриутробная гипоксия плода) ассоциируются с различными формами тромбофилии [10–13].

Как известно, тромбофилия – это состояние, при котором имеется индивидуальная предрасположенность к тромботическому состоянию, вследствие нарушения регуляции белков системы гемостаза. С точки зрения видного российского ученого З.С. Баркагана понятие «тромбофилия» достаточно широкое, объединяющее все нарушения гемостаза, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемореологии [14].

Согласно классификации Британского комитета по гематологическим стандартам (1990 г.), наследственные нарушения свертывания, при которых реально существует повышенная тенденция к тромбозу, подразделяются на нарушения, связанные с дефицитом антитромбина III, протеина S и C, Лейденовскую мутацию и нарушения, которые только предположительно связаны с тромбофилией (дефицит плазминогена, активатора плазминогена, кофактора гепарина II, избыток ингибитора фибринолиза, дисфибриногенемия, гомоцистеинемия) [15, 16]. Таким образом, выделяется большое число первичных (генетически детерминированных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу.

Между тем, развитие генных технологий и углубленное изучение генетических дефектов различных факторов свертывания привело к исследованию роли тромбофилий в этиопатогенезе типично акушерских осложнений. По данным мировой литературы, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода в 70–77 % случаев ассоциированы с мультигенными и сочетанными формами тромбофилии [17, 18].

Считается, что мутация фактора V Лейден характеризуется более широкой распространенностью в связи с аутосомно-доминантным типом наследования и выявляется в 30–50 % при обследовании пациентов с предполагаемой

тромбофилией [19, 20]. Так, по данным англоязычных источников 40 % женщин с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности являются носителями генотипа FVL(1691)GA мутации FV Лейден и риск развития невынашивания беременности у них выше [16, 21, 22]. Однако, по мнению российского ученого М.Г. Николаевой (2018 г.), необходимо понимать, что установленное в большинстве работ наличие ассоциативной связи носительства тромбофилического генотипа F5L(1691)GA с риском развития осложнений беременности констатирует лишь факт наличия у данных пациенток постоянного генетически детерминированного фактора риска, повлиять на который на современном этапе мы не можем. Кроме того, до настоящего времени не раскрыты патогенетические механизмы гестационных осложнений у носительниц мутации Лейден, что требует проведения дальнейших исследований [23]. Следует отметить, что несомненным достоинством работы М.Г. Николаевой является обобщение накопленных фактов и разработка схемы формирования АПС-резистентности при мутации Лейден.

Важное место в развитии различных осложнений беременности и родов занимает антифосфолипидный синдром (АФС). АФС у беременных проявляется такими клиническими особенностями, как артериальные и венозные тромбозы, поздние выкидыши, гибель плода во втором и третьем триместре беременности и аутоиммунная тромбоцитопения. В последние годы в работах российских ученых достаточно широко освещены вопросы влияния АФС на репродуктивную функцию женщин. По их данным, антифосфолипидные антитела занимают важное место (40,4 %) в структуре тромбофилии и выступают как причины синдрома потери плода в 67 % случаев, причем, у 28 % пациенток имело место сочетание АФС и генетических форм тромбофилии, а у 55,5 % беременных обнаружена мультигенная форма тромбофилии [24]. Достаточно высока частота различных форм тромбофилии при обследовании женщин с повторными преэклампсиями в анамнезе. В 82,8 % выявлена генетическая тромбофилия, АФС – в 26 % случаев [25]. Наиболее частыми акушерскими осложнениями у пациенток

с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе были самопроизвольный выкидыш (30 %), неразвивающаяся беременность (26 %), преждевременные роды (17 %) и антенатальная гибель плода (10 %) [26].

Среди факторов, предрасполагающих к неблагоприятным исходам беременности, рассматривают гипергомоцистеинемию, которая сопровождается патологическими изменениями сосудистой стенки и коагуляционными нарушениями системы гемостаза. Общеизвестно, что высокие концентрации фолиевой кислоты превращают гомоцистеин в метионин. Для нормализации уровня гомоцистеина также необходимы достаточные концентрации пиридоксина, цианкобаламина, рибофлавина, которые являются кофакторами ферментов метаболических путей метионина. Снижение активности различных ферментов, таких как MTHFR, MTRR, MTR и ТС, приводит к накоплению и избытку гомоцистеина в организме [27].

Гипергомоцистеинемия приводит к развитию целой цепочки осложнений беременности, начиная с нарушения плацентации и расстройства фетоплацентарного кровообращения до невынашивания беременности и бесплодия. Накопление гомоцистеина в более поздние сроки беременности становится причиной плацентарной недостаточности, сопровождающейся хронической гипоксией и задержкой внутриутробного развития плода [28, 29].

В литературе также подробно описано влияние дефицита антитромбина III и протеинов C и S на риски репродуктивных потерь [16, 18, 22, 26], однако влияние других полиморфизмов генов требует дальнейшего исследования.

Таким образом, анализ научной литературы за последние годы показал, что в России и за рубежом вопрос влияния тромбофилий на репродуктивные потери представлен в многочисленных публикациях. При этом, учитывая недостаточную изученность данного вопроса в Кыргызской Республике [30], назрела острая необходимость проведения проспективных когортных исследований по данной проблематике и в нашей стране.

Литература

1. Стародубов В.И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова, Ю.Г. Сыченков // Эл. ж. «Социальные аспекты здоровья населения». 2011. № 6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru>.
2. Аполихин О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России / О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 4. С. 4–14.
3. Стародубов В.И. Репродуктивные проблемы в демографическом развитии России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова. М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2012. 320 с.
4. Сухих Г.Т. Охрана репродуктивного здоровья – важный раздел модернизации здравоохранения / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. 2012. С. 5–10.
5. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2011 году: стат. сборник / Респ. медико-информ. центр МЗ КР. Бишкек, 2012. 354 с.
6. Мацацария А.Д. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител / А.Д. Мацацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство и Гинекология. Лекции для врачей общей практики. Практическая медицина. URL: <http://pmarchive.ru/patogeneticheskoe-znachenie-antifosfolipidnykh-antitel/> (дата обращения: 30.08.2012).
7. Martinelli J. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss / J. Martinelli, E. Taioli, I. Cetin, A. Marinoni // *II N. Engl. J. Med.* 2000; 343: p. 1015–1018.
8. Gandra M.J. Anticardiolipin antibodies and high risk pregnancy / M.J. Gandra, M. Fraga, J.P. Saraiva, J. Andrade // 16 Congress on Thromb and Haemost. Porto. 2000. abstr. p. 160.
9. Николаева А.Е. Особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием, у беременных с синдромом потери плода / А.Е. Николаева, И.С. Капустин, Л.П. Папаян, Ф.Р. Кутуева // Педиатр. 2015. Т. 6. № 1. С. 33–36.
10. Mahmoodi D.R. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin / D.R. Mahmoodi, J.L. Brouwer, M.K. Kate, W.M. Lijfering, N.J. Veeger et al. // *J. Thromb and Haemost.* 2010. № 8. P. 1193–1200.
11. Rogenhofer N. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency / N. Rogenhofer, M.K. Bohlmann, P. Beuter-Winkler, W. Würfel, A. Rank, et al. // *Ann Hematol.* 2014. Vol. 93. № 3. P. 385–392. URL: <https://DOI.org/10.1007/s00277-013-1892-0>.
12. Van Vlijmen E.F. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception / E.F. Van Vlijmen, N.J. Veeger, S. Middeldorp, K. Hamulyák, M.H. Prins, et al. // *J. Blood.* 2011. № 118. P. 2055–2061. URL: <https://DOI.org/10.1182/blood-2011-03-345678>.
13. Wang X. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis / X. Wang, T. Bai, S. Liu, W. Niu, L. Wang et al. // *PLoS 1.* 2014. Vol. 9. № 6. P. e100789. URL: <https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0100789>.
14. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе / З.С. Баркаган // Консилиум. 2000. № 6. С. 61–65.
15. Millenson M.M. Pathogenesis of venous thromboembolism / M.M. Millenson, K.A. Bauer, R. Hull, G.F. Pineo // *Disorders of Thrombosis.* Eds. Philadelphia. 1996. P. 175–190.
16. Мацацария А.Д. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе / А.Д. Мацацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 6. № 33. С. 99–109.
17. Kovac M. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism / M. Kovac, G. Mitic et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. 69 (4) P. 233–238.
18. Mekaj Y. Prevalence and role of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies and activated protein C resistance in Kosovo women with recurrent pregnancy loss during the first trimester of pregnancy / Y. Mekaj, S. Lulaj, F. Daci, N. Rafuna, E. Miftari et al. // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015. Vol. 8. № 4. P. 224–229.
19. Adler G. An age-related decrease in factor V Leiden – frequency among Polish subjects / G. Adler, M. Parczewski, E. Czerska, B. Loniewska // *J. Appl. Genet.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 337–341.
20. Kovac M. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy / M. Kovac, Z. Mikovic, L.

- Rakicevic, S. Srzentic V. Mandic. et al. // J. Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010. № 148. P. 27–30.
21. *Biron-Andreani C.* Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis / C. Biron- Andreani, J.F. Schved, J.P. Daures // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 96. № 1. P. 14–18.
 22. *Zotz R.B.* Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / R.B. Zotz, A. Gerhardt, R.E. Scharf // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 243–259.
 23. *Николаева М.Г.* Репродуктивно-значимая мутация Лейден и персонифицированный подход к профилактике осложненного течения беременности: дис. ... д-ра мед. наук / М.Г. Николаева. М., 1918.
 24. *Макацария А.Д.* Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова [и др.]. М.: Триада-Х, 2007. 456 с.
 25. *Журавлева Е.В.* Патогенетическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Журавлева. М., 2014.
 26. *Капанадзе Д.Л.* Акушерские и перинатальные исходы у беременных с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук / Д.Л. Капанадзе. М., 2015.
 27. *Андреанова М.Ю.* Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии / М.Ю. Андрианова, Е.В. Ройтман, А.М. Исаева // *Архив внутренней медицины.* 2014. № 4 (18). С. 32–37.
 28. *Беспалова О.Н.* Генетика невынашивания / О.Н. Беспалова // *Журнал акушерства и женских болезней.* М., 2007. Т. LVІ. Вып. 1. С. 82–95.
 29. *Кох Н.В.* Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // *Медицинская генетика.* 2015. № 11. С. 3–8.
 30. *Самигуллина А.Э.* Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности / А.Э. Самигуллина, А.К. Кушубекова // *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2018. № 8. С. 49–53.