

УДК 618.3-0,6.616.151.511-0.8.616.273.53

© З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука, 2011.

## МЕСТО ТРОМБОФИЛИИ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА

**З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука**

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО (зав. кафедрой – проф. З. М. Дубоссарская), Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск.*

**PLACE OF THROMBOPHILIA IN STRUCTURE OF THE SYNDROME OF PREGNANCY LOSS**  
**Z. M. Dubossarskaya, Y. M. Duka**

### SUMMARY

In article the clinical analysis of outcomes of pregnancy at women with a syndrome of pregnancy loss is shown. Under supervision there were 30 women with losses of pregnancy which in a condition of absence of pregnancy have been subjected profound inspection. The hormonal background of women was studied, the hemostasis system was estimated. The interrelation between weight of the woman and the various reasons of loss of pregnancy is found. The further supervision of these patients at the moment of pregnancy approach, after carrying out pregravidarum preparations is planned.

### МІСЦЕ ТРОМБОФІЛІЇ В СТРУКТУРІ СИНДРОМУ ВТРАТИ ПЛОДА

**З. М. Дубоссарська, Ю. М. Дука**

### РЕЗЮМЕ

У статті показано клінічний аналіз причин невиношування та недоношування вагітності у жінок з синдромом втрати плода. Під спостереженням знаходилося 30 жінок з втратами вагітності, які в стані відсутності вагітності підлягали заглибленому дослідженню. Аналізували протоколи аутопсії та патогістологічного дослідження, проводили цитогенетичне дослідження каріотипу подружньої пари, вивчався гормональний фон жінок, оцінювалася система гемостазу. Найдено взаємозв'язок між вагою жінки та різними причинами втрати вагітності. Авторами планується подальше спостереження цих пацієнток під час їх вагітності з умовою проведення предгравідарної підготовки, що була розроблена внаслідок аналізу отриманих результатів.

**Ключевые слова:** синдром потери плода, тромбофилия, плацентарная дисфункция, анализ.

Мировые исследования, посвященные роли тромбофилии, показали высокую частоту их не только у пациенток с различными тромбоэмболическими осложнениями, но и типично акушерскими осложнениями, такими как привычные выкидыши, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др. [1, 3, 5, 8].

По обобщенным данным мировой литературы, среди причин привычного невынашивания около 7% приходится на хромосомные аномалии, около 10% – на анатомические и около 15% – на гормональные; примерно 6% привычных невынашиваний неясного генеза и около 55-62% обусловлены дефектами коагуляционных протеинов или тромбоцитов. В то же время следует отметить, что около 70% первых выкидышей обусловлены хромосомными дефектами и около 25% первых беременностей могут закончиться выкидышем [2, 6].

В мировой литературе последних лет все чаще репродуктивные потери объединяются в так называемый синдром потери плода [2, 8].

В структуру синдрома потери плода помимо принятого ранее термина привычного невынашивания также включены неразвивающаяся беременность, мертворождаемость, а также неонатальная смерть, как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности. Изучение причин и патогенеза более общего синдрома потери плода по сравнению с привычным невынашиванием позволяет глобальнее подойти к данной проблеме и разработать основные методы профилактики осложнений этого синдрома у женщин репродуктивного возраста [2, 4, 6, 7].

Цель исследования – проанализировать структуру синдрома потери плода, изучить состояние системы гемостаза у этих женщин.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 женщин с синдромом потери плода, в том числе женщины с презембрионическими потерями, подтвержденными неудачными попытками ЭКО, которые находились под наблюдением на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Днепропетровской государственной медицинской академии.

Все женщины были взяты на учет после факта потери беременности, обследованы в момент отсутствия беременности. Согласно полученным результатам проанализирована структура причин потери плода, разработаны основные направления предгравидарной подготовки у таких женщин.

Всем тематическим женщинам помимо протокола обследования, предложенного приказом МЗ Украины, в расширенном объеме, с согласия женщины, оценивали гормональный фон, систему гемостаза. По показаниям часть беременных консультированы гематологом на предмет оценки состояния свертывающей и фибринолитической системы.

При взятии под наблюдение всем пациенткам проводили исследование показателей коагуляции – количество тромбоцитов, адгезия тромбоцитов, спонтанная агрегация тромбоцитов, ретракция сгустка крови, проводился этаноловый и аутокоагуляционные тесты, эуглобулиновый лизис, XII-а-зависимый лизис, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, активированное время рекальцификации, международное нормализованное соотношение (МНС), растворимые фибрин-мономерные комплексы, Д-димер, фибриноген, изучалась активность протеина С.

Для определения маркера фибринообразования Д-димера использовали латекс-тесты.

Проводили определение антикардиолипидных антител методом иммуноферментного твердофазового анализа ELISA, уровня гомоцистеина.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин, находившихся под наблюдением, колебался от 25 до 38 лет и в среднем составил  $29,4 \pm 1,2$  года.

У 11 (36,6%) тематических женщин индекс массы тела (ИМТ) не превышал рекомендуемых показателей ВООЗ и составил  $24,30 \pm 0,35$  кг/м<sup>2</sup>. 19 (63,4%) беременных женщин имели избыточную массу тела: у 5 (16,7%) ИМТ не превышал отметку  $29,90$  кг/м<sup>2</sup>, у 9 (30,0%) отмечалась I степень ожирения (ИМТ  $30,00-34,90$  кг/м<sup>2</sup>), у 4 (13,3%) – II степень (ИМТ  $35,00-39,90$  кг/м<sup>2</sup>), у 1 (3,3%) ИМТ был равен  $40,40$  кг/м<sup>2</sup>.

Наследственный анамнез был отягощен: по ожирению у 16 (53,3%) пациенток; сердечно-сосудистые катастрофы в семье имели место у 19 (63,3%) беременных; варикозное расширение вен отмечалось в 18 (60,0%) случаях. Семейный анамнез был отягощен невынашиванием беременности у 20 (66,6%) пациенток.

Ретроспективно первобеременными были 4 (13,3%) женщины. Данные беременности в 3 (75,0%) случаях прервались в сроке до 12 недель (1 самопроизвольный аборт, 2 замершие беременности), а в 1 (25,0%) случае – по типу антенатальной гибели плода в сроке 38 недель гестации. У 26 (86,4%) женщин беременности были повторными. Все предыдущие беременности прерывались по типу самопроизвольного аборта в различные сроки, преждевременные

роды в сроке 24-26 недель отмечены в анамнезе у 12 (46,2%), антенатальная гибель плода наступила у 5 (19,2%), неудачные попытки ЭКО имели место у 6 (20%) пациенток.

Прерыванию беременности в поздние сроки гестации предшествовал высокий надрыв плодных оболочек и отхождение околоплодных вод на фоне видимого благополучия. Это являлось косвенным фактом, подтверждающим недостаточную инвазию цитотрофобласта в стенки спиральных артерий эндометриальных сегментов матки и формирование неполноценного маточно-эмбрионального кровообращения. Причиной такой ситуации могла стать тромбофилия, которая была подтверждена в последующем при исследовании системы гемостаза.

У 6 (23%) женщин имели место нормальные роды в молодом возрасте с рождением живого плода. Однако, течение данных беременностей было осложненным за счет угрожающего самопроизвольного аборта в сроке до 12 недель у 4 (66,7%) женщин. Критическим был срок 6-7 недель гестации, а именно период, когда цитотрофный тип питания сменялся гематотрофным.

При проведении цитогенетического исследования хромосомной патологии не выявлено у всех супружеских пар.

При изучении гормонального фона недостаточность лютеиновой фазы выявлена у 18 (60%) пациенток, синдром гиперандрогении – у 16 (53,3%). В структуре синдрома гиперандрогении превалировал надпочечниковый компонент.

Результаты исследования системы гемостаза выявили гиперкоагуляционный синдром за счет повышения активности факторов внутреннего пути свертывания и повышения функциональной активности тромбоцитов у 17 (56,6%) женщин, у 8 (26,6%) – существенные нарушения в системе протеина С. Отмечалась прямая корреляционная зависимость между частотой выявления гиперкоагуляционного синдрома и индексом массы тела.

Гипергомоцистеинемия выявлена у 11 (36,7%) пациенток. Циркуляция волчаночного антикоагулянта выявлена в 14 (46,6%) случаях, повышение титра антикардиолипидных антител за счет Ig G – в 12 (40%), в 1 (3,3%) случае титр IgG к суммарным фосфолипидам составил 98 Ед/мл при норме <10 Ед/мл.

Антифосфолипидные антитела относятся к IgG-глобулинам, проникают через плаценту и оказывают на эмбрион/плод/плаценту тот же эффект, что и на организм матери – вызывают тромбозы, инфаркты плаценты, активацию цитотоксических клеток, вызывая синдром системного воспалительного ответа.

У 8 (26,7%) женщин имели место указание на эпизоды терапии антикоагулянтами в момент потерянной беременности. Но терапия антикоагулянтами защищает от тромбоэмболии мать, но не плод, так как эти препараты не проникают через плаценту.

Антиагреганты проникают через плаценту, но они не всегда могут предотвратить гиперкоагуляцию плазменного звена гемостаза.

При антенатальной гибели плодов тщательно анализировались протоколы вскрытия плодов.

В 4 (80%) случаях в данных протоколах имеются указания на выявленные очаговые кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки, мелкоточечное кровоизлияние в серозные и слизистые оболочки всех внутренних органов, ателектаз легких, жидкую кровь в полостях сердца и крупных сосудов, венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов, мацерация различной степени.

Данные, полученные при вскрытии, свидетельствовали в пользу антенатальной асфиксии плода.

При исследовании оболочек выявлен субтотальный некроз и очаговая десквамация амниотического слоя, выраженный отек субамниотического пространства, очаги геморрагий, в трофобласте децидуальной оболочки – лейкоцитарная инфильтрация, выраженный отек, очаги некробиоза и некроза.

В пуповине наблюдалась эктазия вены и артерий, отек вартонова студня, в просвете вены – смешанный тромб, состоящий из частично лизированных эритроцитов, лейкоцитов и фибрина.

В плаценте преобладали промежуточные зрелые ворсины хориона и терминальные с выраженным фиброзом стромы. Синцитио-капиллярные мембраны многочисленные, ствольные ворсины с фиброзом и гипертрофированной стенкой артерий, имела место частичная их облитерация. Отмечался выраженный ангиоматоз ворсин хориона. Межворсинчатое пространство оптически пустое, многочисленные очаговые псевдоинфаркты и множественные крупноочаговые кальцинаты. Хориальная пластинка частично расслоена за счет геморрагий с лизисом эритроцитов, отек, очаги некроза, лейкоцитарная инфильтрация. В субхориальной зоне имели место очаговые скопления лизированных эритроцитов с наличием нитей фибрина. В децидуальной оболочке – очаговые некрозы и некробиозы, геморрагии и кальцинаты.

Все это свидетельствовало в пользу декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности и микроотслойки последа, на основании чего делалось заключение, что смерть плодов наступила в антенатальном периоде от асфиксии, обусловленной нарушением кровообращения в системе мать-плацента-плод вследствие хронической декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности и микроотслойки плаценты.

1 (20,0%) антенатальная гибель плода произошла в сроке 24 недели гестации в результате внутриутробного инфицирования.

#### ВЫВОДЫ

1. Тромбирование сосудов микроциркуляторного русла в условиях тромбофилии ответственно за широкий спектр акушерских осложнений – от синдрома задержки роста плода до антенатальной гибели плода.

2. Тромбофилия (в том числе вызванная антифосфолипидными антителами) напрямую или опосредовано влияет на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии.

3. Патогенетическое действие антифосфолипидных антител связано с тромбозами сосудов плаценты с образованием инфарктов в плаценте и нарушением микроциркуляции крови. Следствием этих нарушений является развитие плацентарной недостаточности и, как результат, возможна антенатальная гибель плода.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Макацария А. Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
3. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике / Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. – М.: ООО «МИА», 2007. – 1064 с.
4. Макацария А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
5. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: «Руссо», 2001. – 704 с.
6. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы / Сидельникова В. М. – М.: «МЕДпресс-информ», 2010. – 224 с.
7. Сидорова И. С. Руководство по акушерству / Сидорова И. С., Кулаков В. И., Макаров И. О. – М.: «Медицина», 2006. – 1034 с.
8. Стрижаков А. Н. Потеря беременности / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко. – М.: ООО «МИА», 2007. – 224 с.