

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МАТЕРИНСКОЙ И ФЕТАЛЬНОЙ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК С РАННИМИ (ДО 34 НЕД.) И ПОЗДНИМИ ФОРМАМИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии  
ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;  
тел. 8 (861) 222-01-14. E-mail: andreeva\_md@mail.ru*

В статье изложены результаты сравнительного анализа материнской и плодовой тромбофилии у пациенток с ранними (до 34 недель) и поздними тяжелыми формами преэклампсии. Диагностика скрытой приобретенной и генетической тромбофилии у женщин групп риска позволила прогнозировать риск преэклампсии и обосновать проведение профилактики осложненного течения беременности, приводящей к снижению частоты и тяжести преэклампсии и количества перинатальных осложнений.

*Ключевые слова:* приобретенная и генетическая тромбофилия, преэклампсии, антифосфолипидный синдром.

**M. D. ANDREEVA**

COMPARATIVE ESTIMATION OF MATERNAL AND FETAL THROMBOPHILIA IN PATIENTS WITH  
EARLY (UNDER 34 WEEKS OF GESTATION) AND LATE FORMS OF PRE-ECLAMPSIA

*The chair of obstetrics, gynecology and perinatology of the faculty of post-educational training  
and improvemet of professional skills of state educational institution  
of the higher professional education «Kuban state medical university»  
of Minisry of health of the Russian Federation,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. 8 (861) 222-01-14. E-mail: andreeva\_md@mail.ru*

The article presents the results of the comparative analysis of maternal and fetal thrombophilia in patients with early (under 34 weeks of gestation) and late forms of pre-eclampsia. The diagnosing of latent acquired and genetic thrombophilia in women of high risk groups makes possible to predict the risk of pre-eclampsia and to substantiate the prophylaxis of complicated pregnancy. Such prophylaxis reduces the rate and the heaviness of pre-eclampsia and the number of perinatal complications.

*Key words:* acquired and genetic thrombophilia, pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome.

## Введение

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности, которое развивается у 2–14% беременных и считается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [2, 7].

Хотя проблеме ПЭ во всем мире уделяется пристальное внимание, вопросы этиопатогенеза до сегодняшнего дня продолжают оставаться недостаточно изученными. Не произошло за последние 70 лет глобальных изменений в подходах к терапии этого осложнения беременности. Современные методы лечения преэклампсии носят преимущественно симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. Да и само понятие «преэклампсия» имеет весьма неопределенный характер.

Основные усилия современных исследователей направлены на изучение патофизиологи-

ческих механизмов, лежащих в основе развития этого тяжелейшего осложнения беременности, и на разработку методов ранней его диагностики и профилактики. По современным представлениям [2, 5], ключевую роль в патогенезе ПЭ играют снижение перфузии плаценты, эндотелиальная дисфункция и синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [1].

С патофизиологической точки зрения все эти процессы тесно связаны и формируют порочный круг патологических изменений [7], которые, раз появившись, способствуют возникновению ряда новых, усугубляющих предшествующие нарушения.

Важным звеном и обязательным компонентом в патогенезе возникающих при преэклампсии патологических нарушений являются нарушения системы гемостаза (в частности, тромбофилия) [4, 11].

На сегодняшний день тромбофилии (генетические и приобретенные) считаются признанными факторами риска развития преэклампсии [1, 6]. В то же время роль различных форм тромбофилии и их место в этиопатогенезе преэклампсии продолжают обсуждаться. Открытие широкого спектра генетических дефектов системы гемостаза, появление возможностей лабораторно их выявлять ставят перед исследователями все новые вопросы, на которые еще предстоит получить ответы.

Доказано, что присутствие у пациентки тромбофилии, генетически обусловленной и вследствие циркуляции антифосфолипидных антител, является постоянно присутствующим фактором, предрасполагающим к дефектной имплантации плодного яйца, недостаточной глубине инвазии трофобласта, неполноценной плацентации и, как следствие, эндотелиопатии.

Эти процессы в дальнейшем становятся причиной снижения перфузии плаценты. Дополнительным фактором, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, могут быть тромбирование маточно-плацентарных сосудов, вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), и антенатальная гибель плода (АГП) [9, 10].

Эндотелиопатия, патогенетически связанная с преэклампсией, в свою очередь, как известно, может быть результатом действия различных факторов: гипоксии, нарушения кровообращения, цитокинов, активированных лейкоцитов и тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, антифосфолипидных антител (АФА) [1, 8].

Об исключительной важности эндотелиальной дисфункции в патогенезе ПЭ свидетельствует увеличение риска этой патологии у женщин с системными васкулитами, сахарным диабетом [5].

Нарушение функции эндотелия приводит к формированию вазоспазма, нарушению микроциркуляции с увеличением проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови [6]. Эти процессы лежат в основе развития общеизвестных симптомов ПЭ: артериальной гипертензии, протеинурии, отеков.

В последние годы активно обсуждается роль системного воспалительного ответа в патогенезе ПЭ. Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии значительного числа патологических процессов, в том числе преэклампсии.

Активация лейкоцитов неразрывно связана с активацией эндотелия, под которой понимают нарушение дифференцировки, типично индуцированное действием цитокинов и приводящее к формированию прокоагулянтного и провоспалительного фенотипа эндотелиального слоя (Blake et al., 2001). Эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия

могут замыкать порочный круг, в результате которого развиваются системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и систем организма [1].

В качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при ПЭ, может выступить плацентарная ишемия.

Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса про- и противовоспалительных медиаторов (II стадия синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), согласно общепринятой классификации), формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений ПЭ (III стадия ССВО), вплоть до развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (IV–V стадии ССВО) [1].

В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важна с точки зрения прогнозирования и профилактики различных осложнений беременности (задержки развития внутриутробного роста плода, антенатальной гибели, отслойки нормально расположенной плаценты). Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и исходы острых осложнений беременности.

В условиях циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), антифосфолипидного синдрома (АФС) и ПЭ риск развития катастрофической формы АФС с полиорганной недостаточностью и нередко фатальным исходом для матери и ребенка выше, чем в отсутствие циркуляции АФА.

Женщины с ранним началом тяжелой ПЭ (до 34 нед.) оказываются в группе самого высокого риска неблагоприятного исхода беременности, потери плода, а также отдаленных последствий ПЭ. В то же время раннее начало преэклампсии, тяжелое ее течение у этих женщин могут быть обусловлены нарушением на самых ранних этапах развития беременности: этапах инвазии трофобласта и плацентации вследствие изначально присутствующей тромбофилии.

### Методика исследования

Мы провели сравнительный анализ материнской и плодовой тромбофилии у пациенток с ранними (до 34 недель) и поздними тяжелыми формами преэклампсии. С этой целью было обследовано 100 женщин с преэклампсией и их новорожденные. Все пациентки обследованы проспективно с применением ретроспективного анализа данных об исходах предыдущих беременностей.

Образцы крови тестировались на уровень гомоцистеина, АФА; FV Leiden, протромбин G20210A,

MTHFR C677T мутации, тромбофилический полиморфизм генов PAI-1, тромбоцитарных рецепторов GPIa, GPIIb, ангиотензин-превращающего фактора, фибриногена, тканевого активатора плазминогена (t-PA), фактора Хагемана.

К критериям тромбофилии были отнесены:

- ◆ наличие антифосфолипидного синдрома, мутации FV Leiden, протромбина, гипергомоцистеинемия, их комбинации или комбинации с полиморфизмами генов;
- ◆ 3 или более гомозиготные формы полиморфизмов генов;
- ◆ 5 или более гетерозиготных полиморфизмов генов.

### Результаты исследования

В результате у пациенток с ранними тяжелыми формами преэклампсии генетические формы тромбофилии выявлены у 78%, мультигенные формы составили 74%, АФС – 37%, гипергомоцистеинемия – 47%.

Среди генетических форм преобладали полиморфизмы генов, способствующие гипофибринолизу, – PAI-1 675 4G/4G (63%), фибриноген – 455G/A (18%) и мутация MTHFR C677T (75%). Мутация Лейдена присутствовала у 15%. У пациенток с поздней преэклампсией генетические формы тромбофилии составили 58%, АФС – 15%, гипергомоцистеинемия – 27%.

Генетическая предрасположенность к нарушениям фолатного цикла выявлена у 40% женщин с поздней ПЭ и у 75% в случае ранней ПЭ.

Фетальная тромбофилия присутствовала у 38% детей, рожденных женщинами с ранними формами преэклампсии, и у 29% с поздней преэклампсией. Структура фетальной тромбофилии соответствовала таковой у матери, преобладали гетерозиготные формы. В одном случае имела

место гомозиготная форма мутации фактора V Лейден. Особенностью течения беременности у матери этого ребенка было снижение плодово-плацентарного кровотока в отсутствие нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии.

Генетическая предрасположенность к нарушениям фолатного цикла имела место у 28% и 65% новорожденных соответственно.

Проведенный анализ частоты и структуры тромбофилии показал, что частота выявления генетических форм, циркуляции АФА и гипергомоцистеинемии у пациенток с преэклампсией выше в случае раннего развития этого осложнения беременности.

### Обсуждение

Высокая распространенность генетической тромбофилии у матери, особенно в случае гомозиготного носительства мутации и полиморфизма, обуславливает наследование генетической предрасположенности к тромбофилии, реализоваться которая может уже в процессе внутриутробного развития ребенка, а также последующей жизни, в том числе во время беременности у повзрослевших девочек.

На основании диагностированной наследственной и приобретенной тромбофилии пациенткам с преэклампсией в анамнезе проводилась подготовка к беременности, включавшая противотромботические препараты (НМГ в профилактических дозах – эноксапарин натрия, аспирин), витамины, фолиевую кислоту до 4 г в сутки в случае риска нарушений фолатного цикла и группы В, полиненасыщенные жирные кислоты и др.

Назначение противотромботических препаратов базировалось на результатах гемостазиологического исследования, оценивая которые было отмечено, что у пациенток с преэклампси-

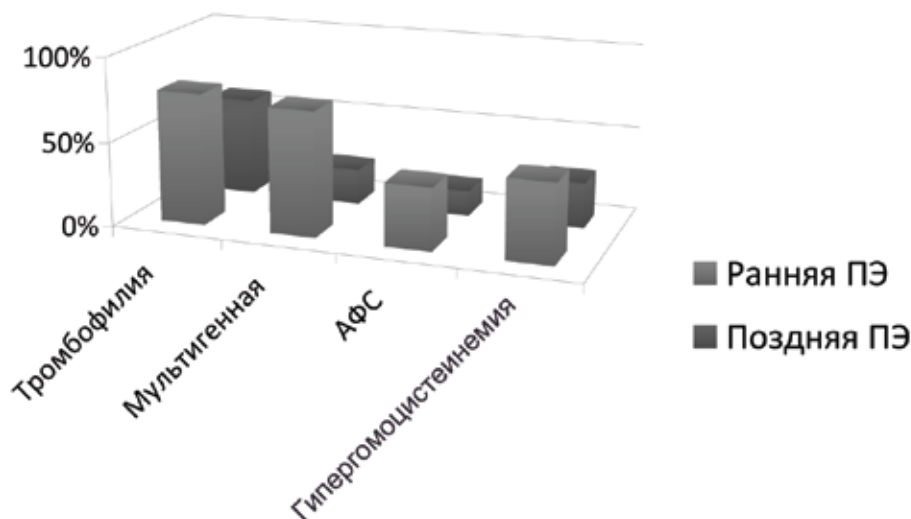
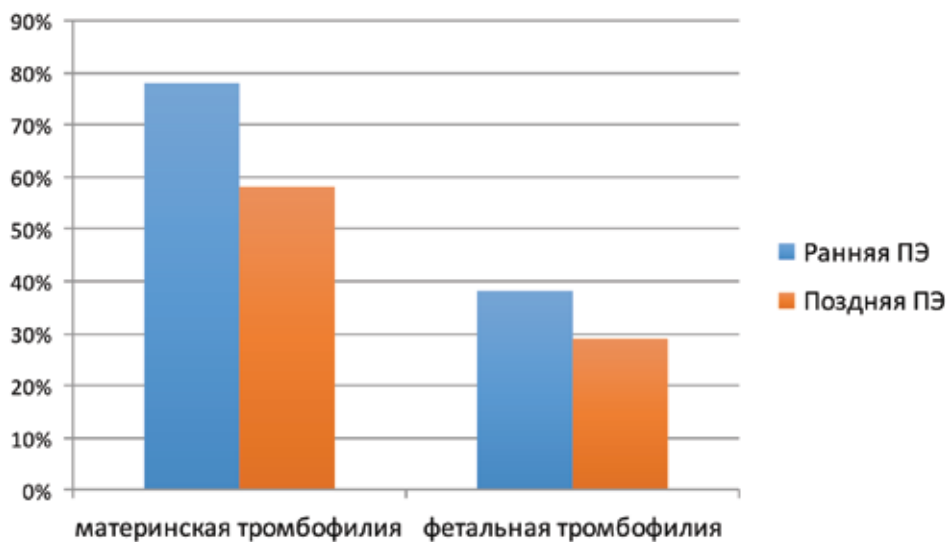


Рис. 1. Структура материнской тромбофилии у пациенток с ранней и поздней ПЭ



**Рис. 2.** Генетическая материнская и фетальная тромбофилия у пациенток с ранней и поздней ПЭ

ей в анамнезе даже в отсутствие беременности сохраняется состояние тромбофилии, а значит, и готовность к реализации патологических процессов, патогенетически связанных с активацией системы гемостаза. Это свидетельствует об отсутствии компенсации нарушений в системе свертывания, имевших место в предыдущую беременность, осложненную преэклампсией.

Уровень молекулярного маркера тромбофилии Д-димера при первичном обследовании оказался повышенным у 51% пациенток с преэклампсией в анамнезе, ТАТ – у 55%, PAI-1 – у 53%, также чаще у пациенток с тяжелой формой ранней преэклампсии. Агрегационная активность тромбоцитов при первичном обследовании была повышена у 61%, уровень гомоцистеина – у 16%.

В результате подготовки к беременности у наблюдаемых пациенток ни в одном случае не возникло повторного случая преэклампсии. Нарушение маточно-плацентарного кровотока – IА ст. было диагностировано у 2 пациенток в 32–33 нед. и 35–36 нед. беременности соответственно (что, вероятно, было обусловлено нарушением режима применения препарата). Тем не менее все пациентки были родоразрешены в срок путем операции кесарева сечения, показанием для оперативного родоразрешения явилось наличие рубца на матке.

Таким образом, диагностика скрытой приобретенной и генетической тромбофилии у женщин групп риска позволяет прогнозировать риск преэклампсии и обосновать проведение профилактики осложненного течения беременности. Наличие тромбофилии у матери определяет необходимость обследования новорожденного с целью прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни, патогенетически связанных с тромбофилией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акинъшина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской практике. – М.: МИА, 2006. – 442 с.
2. Шифман Е. М. Преэклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: Ител-тек, 2002. – С. 432.
3. Blake G. J., Ridker P. M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation // *Circ. res.* – 2001. – № 89. – P. 763–771
4. Davison J. M., Homuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia // *J. am. soc. nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 2440–2448.
5. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L. et al. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation // *Amer. j. obstet. gynecol.* – 2011. – V. 2004 (3). – P. 193–201.
6. Hale S. A., Badger G. J., McBride C. M. et al. Pregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy hypertension // Int. j. womens cardiovasc. health.* – 2013. – V. 3. – P. 140–145.
7. Hupertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis // *Hypertension.* – 2008. – V. 51 (4). – P. 970–975.
8. Malek-Khosravi S., Kaboudi M. et al. Plasma homocysteine in preeclampsia. *Pregnancy hypertension // Int. J. womens cardiovasc. health.* – 2009. – V. 28. – P. 13–22.
9. Pijnenborg R., Vercruyssen L., Hanssens M., Brosens I. Endovascular trophoblast and preeclampsia: A reassessment // *Pregnancy hypertension: an international journal of women's cardiovascular health.* – 2011. – January. V. 1. Issue 1. – P. 66–71.
10. Roberts J. Preeclampsia a two-stage disorder: what is the linkage? Are there directed fetal/placental signals? // In: Lyall, Belfort M., editors. *Preeclampsia: etiology and clinical practice.* – United Kingdom: Cambridge university press, 2007. – P. 183–194.
11. Rodger M. A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? // *Thromb. res.* – 2013. – V. 131 (1). – P. 25–27.

## МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ТЕРМОМЕТРИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК КАК ОСНОВА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России,  
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: elena.vmabea@yandex.ru

С помощью метода дифференциальной термометрии биологически активных точек оценивалась эффективность лечения больных в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты первой группы получали стандартный набор аллопатических лекарственных средств для лечения инфаркта мозга. Больные второй группы вместе со стандартной фармакотерапией принимали гомеопатический препарат арнику С6 per os. Результаты исследования подтверждались объективными и субъективными данными в начале и в конце курса восстановительного лечения. Корреляционный анализ выявил соответствие между показателями термометрии и восстановления неврологического дефицита, психоэмоционального состояния и уровня качества жизни больных в остром периоде ишемического инсульта.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, дифференциальный термометр, гомеопатический препарат арника С6.

**E. A. BORISOVA, K. M. REZNIKOV, L. G. AGASAROV, A. C. CHERNOV**

THE METHOD OF DIFFERENTIAL THERMOMETRY OF BIOLOGICALLY ACTIVE POINTS AS THE  
BASIS FOR THE PERSONALIZED TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INFARCTION

*GBO of higher professional education «Voronezh state medical academy named. N. N. Burdenko»  
Ministry of health of Russia,  
Russia, 394036, Voronezh, street Student, 10. E-mail: elena.vmabea@yandex.ru*

Using the method of differential thermometry of biologically active points assessed the effectiveness of the treatment in 2 groups of patients in the acute period of ischemic stroke. The first group of patients received a standard set of allopathic medicines for the treatment of cerebral infarction. Patients of the second group together with standard pharmacotherapy took homeopathic medicine arnica C6 per os. The results of the study confirmed objective and subjective data at the beginning and at the end of the course of rehabilitation treatment. Was also conducted correlation analysis revealed a correlation between the indicators of temperature difference and indicators of recovery of neurological deficit, psycho-emotional status and quality of life of patients in the acute period of ischemic stroke, as well as comparative analysis of changes in the temperature difference in the two groups studied in different periods of observation.

*Key words:* acute ischemic stroke, differential thermometer, homeopathic medicine arnica C6.

### Введение

Высокий процент неэффективного применения лекарственных средств и частое развитие нежелательных реакций у пациентов при их употреблении в настоящее время заставляют искать новые пути решения повышения эффективности лечебного процесса [6]. Одним из таких направлений является персонализированная медицина, которая в свете достижений современных биотехнологий сочетается с предиктивным (предсказательным), превентивным (профилактическим) и партнерским компонентами [16]. В разработанной Минздравом России стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года персонализированная медицина занимает одну

из ключевых позиций, что наиболее актуально при восстановительном лечении и медицинской реабилитации больных после острого нарушения мозгового кровообращения. Интерес к этому заболеванию не случаен: цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой. Смертность от инсульта в Российской Федерации за последние годы увеличилась на 18% и сейчас составляет 280 человек на 100 000 населения, уступая лишь кардиоваскулярной патологии; 35% случаев инсульта в острой стадии имеют летальный исход [2, 12, 5]. В нашей стране инвалидизация вследствие инсульта (3,2 на 10 000 населения в год) занимает 1-е место среди патологий, являющейся причиной инвалидности