

# Пренатальная диагностика синдрома Дауна у беременной с гигантской миомой матки и наследственной тромбофилией

Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, Л.В. Газарова<sup>1</sup>, Ю.С. Погуляй<sup>1</sup>, Е.С. Саваровская<sup>1</sup>, В.Г. Спорыш<sup>2</sup>, Н.В. Енотова<sup>2</sup>, А.С. Финити<sup>3</sup>

<sup>1</sup>КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики имени П.Н. Веропотвеляна» ДООС», г.Кривой Рог

<sup>2</sup>КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И.Мечникова», г. Днепр

<sup>3</sup>КУ «Днепропетровское областное патологоанатомическое бюро», г. Днепр

В статье описан случай пренатальной диагностики синдрома Дауна у плода в 17 нед гестации у беременной 39 лет с впервые обнаруженной гигантской некротизированной миомой матки и склонностью к гиперкоагуляции на фоне выявленного гетерозиготного носительства лейденовской мутации. В 20 нед беременности в связи с невозможностью плодоизгнания через естественные родовые пути проведение экстирпация матки с плодом (без придатков) по Рейну–Поорро. На аутопсии диагноз подтвержден. Своевременно проведенные лечебно-профилактические мероприятия позволили избежать развития тромбогенных осложнений. Также в статье обсуждаются осложнения течения беременности при миоме матки, особенности эхографической картины дегенеративных изменений в миоматозных узлах, показания к проведению оперативного родоразрешения при миоме матки, а также частота носительства лейденовской мутации в популяции.

**Ключевые слова:** миома матки, лейденовская мутация, ультразвуковая диагностика, инвазивная пренатальная диагностика, синдром Дауна.

Миома (лейома, фибромиома) матки – одна из самых распространенных доброкачественных опухолей матки, диагностируемых у женщин репродуктивного возраста. Известно, что у каждой пятой женщины в мире фиксируют миому матки. Частота ее возникновения составляет от 17 до 27%, а у первородящих 35 лет и старше миому матки выявляют у каждой второй-третьей беременной [1–5]. С морфологической точки зрения, миому матки нельзя безоговорочно отнести к истинным опухолям, так как миоматозные узлы представляют собой очаговую доброкачественную гиперплазию миометрия, развивающуюся нередко из тех же элементов мезенхимы сосудистой стенки, которые подвергаются физиологической гиперплазии во время беременности [1–5].

Миома матки имеет моноклональное происхождение, развивается из одной клетки или пула клеток. Имеет автономный рост и может достигать очень больших размеров. Около 40% миом имеют хромосомные aberrации, преимущественно 6-й и 12-й хромосом, на которых расположены гены HMGIC и дисрегуляция которых ассоциирует с пролиферативной активностью миомы [6].

Триггерными факторами в развитии миомы матки являются воспаление, эндометриоз и травматическое воздействие, которые могут рассматриваться как звенья одного процесса [1, 6].

Сочетание миомы матки и беременности встречается у 0,5–2,5% женщин, а в крупных акушерских стационарах частота обнаружения миомы матки у беременных достигает 3,9–7% [7, 8].

Беременность при миоме матки часто сопровождается разнообразными осложнениями и в ряде случаев заканчива-

ется потерей плода и матки. Так, при беременности нередко отмечается быстрый рост опухоли, некроз узла. Беременность сопровождается угрозой прерывания, возможна отслойка плаценты. При расположении узлов в проекции локализации плацентарной площадки возможны такие осложнения, как фетоплацентарная дисфункция и синдром задержки развития плода. Узлы миомы могут привести к неправильному положению и предлежанию плода, создать механическое препятствие в родах. Наиболее частыми осложнениями родов и послеродового периода являются несвоевременное излитие вод, аномалии сократительной активности матки, плотное прикрепление плаценты, гипотоническое кровотечение, субинволюция матки, некроз узла [7, 8].

К редким, но тяжелым осложнениям относятся перекрут миоматозно измененной матки вокруг своей оси, ущемление беременной матки или большого миоматозного узла в малом тазе, разрыв капсулы миомы матки с кровоизлиянием в брюшную полость. Особенно опасным осложнением является спонтанный разрыв матки во время беременности при сочетании миомы матки и пороков развития матки (двурогая, седловидная матка) [7].

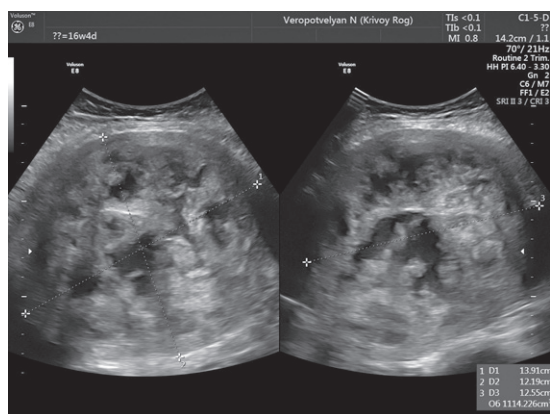
Приведенные данные свидетельствуют о весьма различном характере осложнений у беременных с миомой матки, обуславливающих неодинаковую степень риска для матери и развивающегося плода.

Миома матки больших размеров в ряде случаев может представлять угрозу здоровью и даже жизни и вне беременности. В литературе описан случай гигантской миомы матки (у небеременной женщины), осложненной илеофеморальным тромбозом и тромбозом легочной артерии, имевший благоприятный исход [9].

Представляем собственное наблюдение пренатальной диагностики синдрома Дауна (СД) у беременной с гигантской миомой матки и генетически детерминированной склонностью к гиперкоагуляции.

## Клинический случай

Беременная Ф., 39 лет, направлена в наш центр с V беременностью в сроке 16–17 нед гестации. Брак второй – не родственник, не зарегистрированный. В 34 года прооперирована в связи с туберкулезом легкого. От первого брака имеет здорового сына 15 лет. Последующие три беременности закончились медицинскими абортми. Длительное время у гинеколога не наблюдалась. При настоящей (V) беременности – поздняя явка, комбинированный пренатальный скрининг в I триместре не проходила. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) (УЗ-система Voluson E-8 «General Electric», Австрия/США) обратила внимание впервые обнаруженная крупноузловая интрамурально-субсерозная миома матки размерами 139×122×125 мм (объем – 1114 см<sup>3</sup>). Локализована низко, по передней стенке вдоль ребра матки



**Рис. 1. Беременность 16–17 нед. Трансабдоминальная эхограмма интрамурально-серозного миоматозного узла (139×122×125 мм), локализованного низко на передней стенке вдоль правого ребра матки; слева – сагиттальная плоскость сканирования, справа – аксиальная плоскость сканирования. Обращает внимание гетерогенная эхоструктура узла с большим количеством анэхогенных аваскулярных плоскостей разнообразной извитой формы с размытыми, местами четкими эхогенными контурами как проявление дегенеративных некротических изменений**

справа с выраженной гетерогенной эхоструктурой – большим количеством анэхогенных аваскулярных полостей, разнообразной извитой формы с размытыми, местами четкими эхогенными контурами, расцененными как дегенеративные некротические изменения (рис. 1). При этом беременная не предъявляла жалоб на какие-либо болевые ощущения и о наличии миомы до проведения УЗИ, несмотря на ее большие размеры, даже не подозревала.

У плода, по биопараметрам (БПР, окружность живота) соответствующего 17 нед гестации, отмечены незначительное укорочение длины плеча и бедра (соответствующих 16 нед), а также асимметричная аплазия/гипоплазия костей носа (рис. 2) и утолщение шейной складки до 7,2 мм, в связи с чем было предложено проведение инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). Плацента толщиной 25 мм локализовалась по передней стенке матки, в нижнем полюсе амниона детектировался амниотический «слайдж», что могло свидетельствовать о субклиническом амнионите. Учитывая дегенеративные изменения миоматозного узла как проявление ишемии, некроза и возможного риска развития ДВС, перед проведением ИПД кроме стандартного обследования беременной (в общем анализе крови отмечены умеренный лейкоцитоз – 13 тыс. и увеличение СОЭ – 33; увеличение сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов – 83, лимфопения – 7, а также токсическая зернистость 2) была сделана расширенная коагулограмма, показавшая повышение АЧТВ – 37 с и фибриногена – 6,461 г/л. Это, в свою очередь, явилось показанием к проведению молекулярно-генетического исследования на генетически обусловленную тромбофилию (тест на наличие мутаций в генах FII G20210A, FV G1691A, FGB G455A).

Исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов TagMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied biosystems, США). Согласно результатам ДНК-диагностики у пациентки выявлена мутация FV G1691A в гетерозиготном состоянии.

Учитывая склонность беременной к гиперкоагуляции, были предприняты меры профилактики тромбоэмболических осложнений. Сразу же в день проведения ИПД назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) – клексан 0,2 п/к и



**Рис. 2. Беременность 16–17 нед. Трансабдоминальная эхограмма головы и лица плода в сагиттальной плоскости сканирования. Отсутствует визуализация носовой кости плода**

Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики  
 ЛАБОРАТОРИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИКИ  
 ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
 Регистрационный номер, дата: PVS 63/17  
 ФИО пациента: \_\_\_\_\_ Возраст: 39 л  
 Цель обследования (анализ): \_\_\_\_\_  
 УЗИ: Возраст женщины, ГКН, утолщение шейной складки.



**Рис. 3. Кариограмма плода. Картиотип: 46,XX+21. Дифференциальная G-окраска**

ацетилсалициловая кислота 150 мг перорально. Была закатеризирована локтевая вена и мочевого пузыря. Дополнительно был приглашен анестезиолог-реаниматолог. Учитывая эхографические проявления амнионита, во избежание возможного разрыва амниона вместо амниоцентеза было решено выполнить плацентоцентез. В условиях операционной под мониторным наблюдением всех жизненно важных функций беременной и прямым УЗ-контролем (эхосканер R-3 «Samsung-Medison», Корея) произведен трансабдоминальный плацентоцентез (игла 19G×9 см, тип Chiba) с последующим цитогенетическим исследованием ворсин трофобласта, выполненного «прямым» методом [10].

В результате ИПД (PVS 63/17) получен картиотип плода: 47,XX+21 (рис. 3). По желанию семьи принято решение пре-



**Рис. 4. Макропрепарат: удаленная беременная матка с шейкой и миоматозным узлом в результате экстирпации матки (без придатков) по Рейн–Порро**



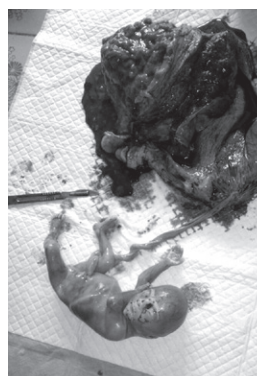
**Рис. 5. Макропрепарат: рассеченная матка после экстирпации (без придатков) по Рейн–Порро. Справа – плацента и плод с синдромом Дауна; слева – рассеченный миоматозный узел (диаметром до 15 см) с дегенеративными некротическими изменениями**

рвать беременность. С этой целью беременная была направлена в гинекологическое отделение КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова». В связи с невозможностью изгнания аномального плода через естественные родовые пути (из-за гигантской миомы матки) после проведения его внутриутробной эвтаназии в сроке 19 нед беременности была выполнена экстирпация матки (без придатков) с плодом по Рейну–Порро. После завершения операции удаленная с шейкой матка 30×25×30 см (рис. 4) и гигантским субсерозно-интрамуральным миоматозным узлом диаметром до 15 см, низко расположенным по правой боковой стенке, была рассечена (рис. 5) и извлечен мертвый плод женского пола массой 356 г, длиной 24 см с типичным фенотипом СД (рис. 6 а, б). У плода имелся уплотненный профиль, широкая переносица, небольшой нос, эпикант, маленькие диспластичные ушные раковины, утолщение шейной складки, 4-пальцевая борозда. На аутопсии anomalies внутренних органов отсутствовали. При рассечении узла обнаружены деструктивные изменения, образовавшиеся вследствие его некроза. Заключение патогистологического исследования: лейомиома с очагами гиперплазии и участками некроза.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после операции. Она также была предупреждена о пожизненном риске вероятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных тромбозов, обусловленных гетерозиготным носительством лейденовской мутации, в связи с чем получила соответствующие рекомендации.

По данным различных авторов, не отмечено прямой ассоциации между миомой матки и врожденной наследственной патологией плода и новорожденного [11]. Однако миома матки больших размеров может оказывать определенное влияние на рост и развитие плода. Так, имеются случаи рождения детей с деформацией черепа и кривошеей, по-видимому, обусловленными давлением миомы [8]. В то же время состояние новорожденных и дальнейшее развитие детей обычно не связаны с миомой и зависят от принадлежности их матерей к соответствующей группе риска [7].

Выявление плодов с хромосомными аномалиями у беременных с миомой матки обыденное явление. Хотя крупные и множественные миоматозные узлы считаются относительным противопоказанием к выполнению ИПД, за нашу многолетнюю практику обычно это не являлось препятствием к проведению пренатального кариоти-



**Рис. 6. Извлеченный плод с фенотипом синдрома Дауна (описание в тексте); а – общий вид, б – крупный план**

рования плода. Учитывая высокую информативность обнаруженных ультразвуковых маркеров [12], вероятность выявления СД у плода была выше потенциального риска осложнений ИПД.

Длина носовой кости была впервые предложена F. Gruis и соавторами [18] в качестве возможного маркера трисомии 21 еще в 1995 г. Однако широко этот УЗ-маркер стал применяться с начала нового тысячелетия после публикаций S. Сісего и соавторов, J. Sonek и соавторов [19, 20].

Аплазия/гипоплазия костей носа регистрируется у 43–80% плодов с СД [21, 22]. По данным О.И. Козловой [23], в 11–14 нед аплазия/гипоплазия костей носа были обнаружены у 66,7% плодов с СД и в 80,8% случаев – в 18–26 нед беременности. В данном исследовании частота встречаемости аплазии/гипоплазии носовой кости у 288 плодов с СД, выявленных всего за последние 6 лет во время УЗИ в I–II триместре беременности, составила 50,3% [12].

В то же время УЗ-детекция аплазии/гипоплазии носовой кости как изолированного признака не свидетельствует о наличии СД у плода. У 92 (38%) из 242 плодов с аплазией и гипоплазией (меньше 5%) носовой кости, пренатально кариотипированных нами в сроке от 11 до 24 нед беременности, не было выявлено нарушений хромосомного набора. Однако у половины из данных случаев исходы беременности оказались неблагоприятными [24]. Как показало недавно проведенное исследование P. Dash и соавторов [25], из 92 плодов с аплазией



и выраженной гипоплазией костей носа (меньше 2,5‰) в сроке с 11 до 22 нед беременности (в основном после 17 нед) СД был выявлен только у 10% с изолированной выраженной гипоплазией носовой кости и у 12% с ее изолированной аплазией (при отсутствии других аномальных ультразвуковых находок и низком риске СД по результатам биохимического скрининга), у 88–90% плодов с такими ультразвуковыми признаками был нормальный кариотип. При аплазии/выраженной гипоплазии костей носа и в сочетании с другими УЗ-маркерами анеуплоидии были выявлены в 41,3% случаев.

Еще в 1985 г. В. Venacegraf и соавторы [26] установили взаимосвязь между избыточной шейной складкой и трисомией 21. В серии 1704 амниоцентезов в 15–20 нед у 5 из 11 плодов (45%) с трисомией 21 и у 0,06% плодов с нормальным кариотипом отмечена избыточная шейная складка, которая была больше 5–6 мм [27]. В данном исследовании этот признак наблюдался у 23% плодов с СД во II триместре беременности [12].

По данным В. Venacegraf и соавторов [28], соотношение длины бедренной кости к надлежащей длине кости для данного срока беременности  $\leq 0,91$  является чувствительным и специфическим признаком для трисомии 21 в 15–21 нед беременности и составляют 68% и 98% соответственно. Также установлено, что укороченная плечевая кость является более информативным предиктором синдрома Дауна, чем укороченная бедренная кость [29, 30]. По данным нашего исследования, умеренное укорочение бедренной и плечевой костей диагностировано у каждого 10-го плода с СД, но практически во всех случаях детектировалось вместе с другими эхо-маркерами и не имело значения в качестве изолированного признака [12].

Таким образом, пренатальное выявление плода с СД с перечисленными характерными эхо-признаками является обыденной практикой.

Уникальность представленного нами наблюдения объясняется гигантской некротизированной миомой матки, исключаяющей плоидозигнание через естественные родовые пути, в сочетании с генетически обусловленной склонностью к тромбофилии.

У беременных чаще обнаруживаются субсерозные или межмышечные (интерстициальные) узлы, так как при локализации узлов в подслизистой оболочке (субмукозные узлы) нередко диагностируют бесплодие или беременность прерывается в раннем сроке [7]. Принято считать, что миома во время беременности растет. В основном увеличение размеров миомы наблюдается в I и II триместрах, а в III все миомы становятся меньше. Так, узлы, расположенные в передней или задней стенке матки в относительном отдалении от главных ветвей маточных артерий, растут очень медленно. В течение всей беременности в них может сохраняться примерно один и тот же тип эхо-структуры и васкуляризации без развития признаков ишемии, отеочной или муцинозной дегенерации. Часто небольшие узлы задней стенки матки в III триместре беременности уже не определяются (не хватает мощности сигнала для пенетрации всей толщи большой беременной матки). Небольшие узлы передней стенки с увеличением срока беременности тоже могут «теряться» за счет своей «миграции», обусловленной значительным увеличением матки. Известны случаи, когда мелкие миоматозные узлы, определяемые в I и II триместрах, переставали визуализироваться к концу беременности. Если миоматозные узлы расположены рядом с крупными сосудами, например по «ребру матки», то в течение беременности они могут многократно увеличиваться. Это связано в первую очередь с резко выраженной гравидарной гипертаскуляризацией миометрия, а также с застойными явлениями [13].

Ряд авторов [7, 8, 13] сообщают, что во время беременности наблюдается другое явление – так называемая дегенерация (то есть разрушение) миомы. Замечено, что при увеличении миоматозных узлов свыше 5 см в них почти всегда начинаются процессы ишемии и последующей дегенерации [13]. Разрушение миомы связано с очень неприятными процессами – некрозом тканей миомы, образованием отеков, кист, кровотечениями и т.д. Дегенерация может произойти на любом сроке беременности, а также в послеродовой период, – это зависит от расположения миомы [8]. Причины дегенерации до конца не ясны: видимо, имеют значение как гормональные (повышенное содержание прогестерона), так и сосудистые изменения, а также механические факторы (нарушение кровоснабжения опухоли из-за тромбоза питающих миому кровеносных сосудов) [8].

Одним из специфических осложнений беременности при данной патологии является нарушение кровообращения в миоматозных узлах, основное клиническое проявление которого – наличие болевого симптома. Причинами болевых ощущений являются раздражение париетальной брюшины, покрывающей подбрюшинные узлы, напряжение капсулы опухоли, а также нарушение крово- и лимфообращения при сдавлении опухоли или перекруте ножки узла, приводящем к дегенеративным изменениям миоматозных узлов [7].

Несмотря на значительную перестройку лимфатической системы во время беременности, которая заключается в увеличении количества капилляров, образовании новых (резервных) лимфатических сосудов и их качественном изменении, нарушение кровообращения в миоматозных узлах сопровождается выраженным лимфостазом и значительными нарушениями капиллярного кровотока, что может сопровождаться резким увеличением размеров опухоли [7].

В гистохимических исследованиях установлено, что в миометрии, пораженном миоматозными узлами, происходит значительное нарушение окислительно-восстановительных процессов, степень выраженности которых находится в прямой зависимости от преимущественной локализации, величины и количества узлов опухоли [3, 5–7]. В большинстве случаев миома бессимптомна, диагноз устанавливается после эхографической находки. С ростом узлов могут появляться боль внизу живота и пояснице и другие симптомы – анемия, нарушение функции смежных органов [1–3, 6–8].

При дегенеративных изменениях в узлах признаки нарушения кровоснабжения миомы следующие: боль в области расположения миоматозного узла, повышение тонуса матки и температуры тела. В крови увеличивается количество лейкоцитов, повышается СОЭ. Диагноз подтверждается УЗИ. Такое состояние, как правило, продолжается одну-две недели [3, 4, 7, 8]. Установлено, что узлы диаметром более 3 см в подавляющем большинстве имеют неоднородную структуру, причем степень однородности эхоструктуры обратно пропорциональна размеру узлов [13]. Прицельное наблюдение за изменением миоматозных узлов с помощью клинического и УЗ-исследования, по данным разных исследователей [7, 13], показало, что у 1/3 женщин (преимущественно с опухолями больших размеров) обнаружены признаки дегенеративных изменений эхоструктуры миомы: наличие отека, определяемого по светлому изображению эхоструктуры миоматозного узла; появление эхопозитивных структур, диффузно расположенных вокруг небольших гипозоногенных участков повышенной звукопроводимости. Эта особенность морфологически обусловлена чередованием в узле:

- 1) относительно гиперэхогенного стромального компонента (соединительная ткань, участки склероза);
- 2) изоэхогенного паренхиматозного компонента (гладкомышечные клетки);

3) гиповаскулярного инфильтративного компонента (очаговое и периваскулярное скопление лимфоидных и плазматических клеток).

Удельный вес этих трех компонентов в узлах всегда неодинаков, он зависит от возраста и соответственно от выраженности вторичных изменений, иначе говоря, дегенерации (дистрофии) узлов. Со временем на границе между узлом и миометрием образуется все более выраженная псевдокапсула узла, представленная сдавленными гладкомышечными волокнами, переплетенными с коллагеном. Псевдокапсула, являясь мощным отражателем эхосигналов, вносит немалую лепту в своеобразную эхокартину миоматозного узла [13]. По данным разных авторов [1–4], вторичные изменения возникают в 32–65% миоматозных узлов.

Как отмечает М. Буланов [13], внутренняя эхоструктура миоматозных узлов имеет свои особенности с учетом типа дегенерации. Неравномерное снижение звукопроводимости следует считать типичным вариантом эхоструктуры миомы. Отечная дегенерация миомы проявляется существенным снижением эхогенности и диффузно неоднородной эхоструктурой узла. Может появляться признак дистального псевдоусиления эхосигнала. При дальнейшем ухудшении кровообращения в узле развивается кистозная дегенерация – некротические (точнее, постнекротические) изменения, визуализируемые как эхонегативные участки (иногда с мелкодисперсной несмещаемой взвесью), обычно имеющие неправильную и весьма разнообразную форму, с четкими и гиперэхогенными контурами за счет склероза и фиброза. Морфология этих изменений разнообразна (красная дегенерация, апоплексия, гиалиноз, муцинозная дегенерация, серозная дегенерация) [13].

В настоящем наблюдении обнаруженный гигантский миоматозный узел имел эхографическую картину, характерную для перехода отечной дегенерации в стадию начальной кистозной дегенерации, однако при этом у беременной не было отмечено болевых ощущений, но в анализе крови выявлены лейкоцитоз, повышения СОЭ и тенденция к гиперкоагуляции.

Важное значение в процессе наблюдения за беременными с указанной патологией имеют не только характер и размеры миомы, но и определение локализации миоматозных узлов [7]. Считается, что ретроплацентарно расположенные узлы могут приводить к внутриутробной задержке развития плода; при шеечной/перешеечной миоме возникают препятствия для естественного родоразрешения, а узел больших размеров, особенно при локализации ближе ко дну матки, – важный фактор невынашивания. Исходя из этого, следует помнить об индивидуальном течении беременности на фоне миомы в каждом конкретном случае, когда и тревожные, и спокойные прогнозы часто не оправдываются [13].

В большинстве наблюдений при наличии небольших узлов миомы, расположенных в теле матки, беременность протекает благоприятно и, как правило, завершается физиологическим родоразрешением. Однако в ряде случаев при больших и гигантских узлах, атипичном их расположении (шеечном, перешеечном), деформации полости матки узлами, некрозе узла возникает необходимость хирургического вмешательства при беременности [8].

Осложненное течение беременности и родов объясняет более высокую частоту оперативных вмешательств и акушерских пособий у беременных с миомой матки, что требует строго дифференцированного подхода к ведению беременности у таких пациенток и предполагает индивидуальную акушерскую тактику в каждом конкретном случае [7, 8]. Тактика ведения больных зависит от клинических проявлений, размеров, локализации, количества и характера роста миоматозных узлов, а также от возраста пациенток.

Для оценки степени риска необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- 1) возраст перво-/повторнородящей;
- 2) сопутствующие миоме матки заболевания;
- 3) локализацию и размеры опухоли, выраженность миоматозного изменения матки;
- 4) наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (бесплодие, аборт, нарушение менструальной функции, операции на матке и ее придатках), отягощенного семейного анамнеза (миома матки у матери и близких родственниц);
- 5) продолжительность заболевания со времени выявления опухоли;
- 6) расположение плодного яйца и плаценты по отношению к межмышечным миоматозным узлам [7].

В группу высокого риска входят первородящие женщины в возрасте 36 лет и старше с преимущественно межмышечным расположением миоматозных узлов больших размеров (исходная величина матки соответствует 10–13 нед беременности), наличием центрального роста, подслизистой и шеечной локализацией опухоли, с признаками нарушения кровообращения в каком-либо миоматозном узле, длительностью заболевания более 5 лет, а также женщины после консервативной миомэктомии, сопровождающейся вскрытием полости матки или с осложненным течением послеоперационного периода [7].

Кесарево сечение при наличии миомы матки часто заканчивается расширением объема оперативного вмешательства (миомэктомия, удаление матки) [7, 8].

Показаниями к удалению беременной матки являются: некроз узла, перитонит, подозрение на злокачественное перерождение миомы матки (экстирпация матки), нарушение кровообращения в интрамуральных миоматозных узлах, ущемление матки в малом тазе, разрыв капсулы узла, быстрый рост миоматозных узлов (ампутация или экстирпация матки), а также наличие противопоказаний к сохранению беременности при невозможности произвести искусственный аборт [9].

В описанном Н. Тихомировой и соавторами (2006) [9] случае гигантской миомы матки, осложненной илеофemorальным тромбозом (развившимся вследствие сдавления опухолью левой подвздошной вены) и тромбозом большей легочной артерии, у больной 41 года отмечалась ноющая боль внизу значительно увеличенного в размерах живота и по внутренней поверхности отечного левого бедра. На фоне анемии (Hb – 81 г/л), лейкоцитоза (16,7 тыс.), тромбоцитоза (458 тыс.), гиперагрегации тромбоцитов (АЧТВ – 29,4 с), гиперфибриногенемии (6,61 г/л) и снижения тромболизиса (D-димер >3 мкг/мл) у больной при доплерографии отмечена дилатация бедренных вен справа с пристеночно расположенными тромботическими массами; слева имелся окклюзионный тромбоз подвздошно-бедренного сегмента на всем протяжении, обтурированный гиповаскулярными тромбами. Перфузионная сцинтиграфия легких подтвердила тромбозомболию сегментарных ветвей обеих легочных артерий.

В результате консервативной антикоагуляционной, антианемической, антибактериальной терапии и произведенной спустя неделю экстирпации матки с придатками и пликаций нижней полой вены этот случай имел благоприятный исход. Гистологическое исследование показало лейомиому матки без признаков малигнизации с выраженными дистрофическими изменениями, а также гиперплазией эндометрия. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии на 19-е сутки после операции с оставшимся пристеночным тромбом в правой общей бедренной вене и начальными признаками реканализации левого илеофemorального тромбоза [9].

На наш взгляд, описанный тромбоз объясняется не только механическим сдавлением подвздошной вены, и истинная его первопричина в этом случае не была установлена, так как молекулярно-генетические исследования не проводили.

Известно, что при беременности наблюдается склонность к гиперкоагуляции, риск которой существенно возрастает при наличии генетически обусловленной тромбофилии. Особое место занимают мутации гена проакцелерина (лейденская мутация – мутация G1691A в гене FV фактора свертывания крови). Частота мутации FV Leiden составляет 2–15% в разных популяциях [14]. Гетерозиготное носительство мутации ассоциировано с 2–7-кратным повышением риска тромбозов, гомозиготное носительство – с 40–80-кратным. Как правило, первый эпизод тромбоза у носителей фактора Лейден развивается в возрасте до 45 лет и связан с тромбозом вен нижних конечностей, реже наблюдаются тромбозы атипичной локализации. У трети больных тромбозы развиваются спонтанно, без видимых провоцирующих факторов. Рецидивы тромбоза наблюдаются у 70% пациентов [15]. Согласно результату наших собственных исследований, частота мутации FV Leiden среди женщин с невынашиванием беременности I триместра (n=721) составила 1,95%, а в группе женщин, имевших отслойку плаценты, антенатальную гибель плода (мертворождение в анамнезе – n=59) – 8,5%, что в 4,9 раза чаще, чем при невынашивании беременности [16]. В то же время частота мутаций

гена G1691A FV в группе невынашивания беременности I триместра оказалась ниже популяционной частоты этой мутации в Украине (1,95% против 4,3%) [17].

В свою очередь, следует учитывать, что при миоме матки, особенно во время беременности, выявляют нарушения в системе гемостаза [7, 8], которые характеризуются гиперкоагуляцией, гиперагрегацией тромбоцитов, фибринообразованием, что приводит к нарушению микроциркуляции в маточно-плацентарной зоне, а носительство мутаций в гене проакцелерина, равно как и в генах протромбина и фибриногена, потенцирует риск тромбозов [16].

Дегенеративные некротические изменения гигантского миоматозного узла, гиперфибриногенемия и предстоящая масштабная операция на фоне гетерозиготного носительства лейденской мутации существенно повышали тромбогенный риск у пациентки в нашем случае, в связи с чем были предприняты необходимые меры профилактики, как при проведении ИПД, так и при выполнении экстирпации матки.

Таким образом, благодаря ранней диагностике начальных проявлений нарушения гемостаза и носительства лейденской мутации, провоцирующей системные нарушения свертывания крови, были предприняты необходимые лечебно-профилактические мероприятия, позволившие избежать развития тромбозомболических осложнений у беременной с крупноузловой некротизированной миомой матки и хромосомной патологией плода.

#### Пренатальна діагностика синдрому Дауна у вагітної з гігантською міомою матки і спадковою тромбофілією

**М.П. Веропотвелян, Л.В. Газарова, Ю.С. Погуляй, О.С. Саваровська, В.Г. Спорш, Н.В. Єнотова, Г.С. Фініті**

У статті описано випадок пренатальної діагностики синдрому Дауна у плода у 17 тиж гестації у вагітної 39 років із вперше виявленою гігантською некротизованою міомою матки і схильністю до гіперкоагуляції на тлі виявленого гетерозиготного носійства лейденівської мутації. У 20 тиж вагітності у зв'язку із неможливістю плододвигання через природні пологові шляхи проведена екстирпація матки з плодом (без придатків) за Рейном–Порро. На аутопсії діагноз підтверджено. Своєчасно проведені лікувально-профілактичні заходи дозволили уникнути розвитку тромбогенних ускладнень. Також у статті обговорюються ускладнення перебігу вагітності при міомі матки, особливості ехографічної картини дегенеративних змін у міоматозних вузлах, показання до проведення оперативного розродження при міомі матки, а також частота носійства лейденівської мутації у популяції.

**Ключові слова:** міома матки, лейденівська мутація, ультразвукова діагностика, інвазивна пренатальна діагностика, синдром Дауна.

#### Prenatal diagnosis of Down syndrome in pregnant woman with giant uterine myoma and hereditary thrombophilia

**N.P. Veropotvelyan, L.V. Gazarova, Yu.S. Pogulyay, E.S. Savarovskaya, V.G. Sporish, N.V. Enotova, A.S. Finiti**

The article describes the case of prenatal diagnosis of Down's syndrome in a 17 weeks of gestation fetus in a 39-year-old pregnant woman with the first detected giant necrotic uterine myoma and a tendency to hypercoagulable against the background of the heterozygous carriage of the Leyden mutation. At 20 weeks of gestation, due to the inability to proliferate through the natural birth canal, extirpation of the uterus with the fetus (without appendages) was carried out along the Rhine-Poros. At autopsy the diagnosis was confirmed. Timely medical and prophylactic measures allowed to avoid the development of thrombogenic complications. The article discusses the complications of the course of pregnancy with uterine myomas, as well as the features of the echographic pattern of degenerative changes in the myomatous nodes, indications for an operative delivery for uterine myomas, and the frequency of carriage of the Leiden mutation in the population.

**Key words:** uterine myoma, Leyden mutation, ultrasound diagnosis, invasive prenatal diagnosis, Down's syndrome.

#### Сведения об авторах

**Веропотвелян Николай Петрович** – КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики имени П.Н. Веропотвеляна» ДОС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: [genetika@ukrpost.ua](mailto:genetika@ukrpost.ua)

**Газарова Лариса Владимировна** – КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики имени П.Н. Веропотвеляна» ДОС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: [genetika@ukrpost.ua](mailto:genetika@ukrpost.ua)

**Погуляй Юлия Сергеевна** – КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики имени П.Н. Веропотвеляна» ДОС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: [genetika@ukrpost.ua](mailto:genetika@ukrpost.ua)

**Саваровская Елена Станиславовна** – КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики имени П.Н. Веропотвеляна» ДОС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: [genetika@ukrpost.ua](mailto:genetika@ukrpost.ua)

**Спорш Валерий Григорьевич** – КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова», 49005, г. Днепр, ул. Соборная, 14; тел.: (0562) 47-36-16. E-mail: [in@mechnikova.com](mailto:in@mechnikova.com)

**Єнотова Наталья Владимировна** – КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова», 49005, г. Днепр, ул. Соборная, 14; тел.: (0562) 47-36-16. E-mail: [in@mechnikova.com](mailto:in@mechnikova.com)

**Фініті Анна Сергеевна** – КУ «Днепропетровское областное патологоанатомическое бюро», 49005, г. Днепр, ул. Соборная, 14; тел.: (0563) 73-34-21. E-mail: [kzdopab@ukr.net](mailto:kzdopab@ukr.net)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) /И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2003. – С. 5–66.
2. Шилиев А.Ю. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) / А.Ю. Шилиев // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 65–70.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 312 с.
4. Савицкий Г.А. Миома матки/ Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: «ЭЛБИ–СПб», 2000. – С. 90–139.
5. Коханевич Е.В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии /Е.В. Сидоров. – М.: «Триада-Х», 2006. – С. 303–315.
6. Тихомиров А.Л. Миома матки /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – С. 176.
7. Сидорова И.С. Миома матки и беременность / И.С. Сидорова. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.
8. Михалевиц С.И. Беременность, роды и послеродовой период у женщин с миомой матки /С.И. Михалевиц, А.В. Капуста // Медицинские новости. – 2011. – № 2. – С. 18–25.
9. Тихомирова И.И. Гигантская миома матки, осложненная илеофеморальным тромбозом и тромбозом болевой легочной артерии / И.И. Тихомирова, О.В. Майорова, В.В. Валетова, В.В. Зубков, А.А. Сахарова //Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 53–55.
10. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини // Методичні рекомендації. – К., 2003.
11. Шмаков Г.С. Является ли миома матки фактором риска рождения наследственно отягощенных детей /Г.С. Шмаков, Е.В. Уварова, А.Н. Яковлева в кн.: Вопросы реабилитации при миоме матки. – М., 1978. – С. 95–101.
12. Веропотвелян Н.П. Эффективность пренатальной диагностики синдрома Дауна в шести областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины / Н.П. Веропотвелян //Здоровье женщины. – 2017. – № 4. – С. 20–30.
13. Буланов Н.М. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Т. 1. – М.: «Видар-М», 2010. – С. 205–203.
14. Калашникова Е.А. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских /Е.А. Калашникова, С.Н. Кокаровцева, Т.Ф. Коваленко, О.В. Сироткина, А.М. Шейдина, И.В. Зорилова, С.Н. Иллариошкин, Л.И. Патрушев // Медицинская генетика. – 2006. – № 7. – С. 27–29.
15. Айткулова А.М. Роль некоторых генетических маркеров в развитии ретеннозов в различных популяциях /А.М. Айткулова, П.В. Тарлыков, Е.В. Жолдыбаева //Eurasian journal of applied biotechnology. – 2013. – № 4. – С. 4–12.
16. Веропотвелян М.П. Репродуктивні розлади, асоційовані з генетично зумовленою схильністю до гіперкоагуляції /М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, С.В. Клименко, С.Б. Арбузова //Здоровье женщины. – 2015. – № 7. – С. 130–133.
17. Макух Г.В. Мутації, що успадковуються як генетичний тягар: частота, фенотипові асоціації, діагностика: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – К., 2012.
18. Guis F. Ultrasound evaluation of the length of the nasal bone throughout gestation /F. Guis, Y. Ville, Y. Vincent, S. Doumerc, JC. Pons, R. Frydman // Ultrasound Obstet Gynecol. – 1995. – № 5. – P. 304–307.
19. Cicero S. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study /S. Cicero, P. Curcio, A. Papageorgiou, J. Sonek, K. Nicolaides //Lancet. – 2001. – № 358. – P. 1665–1667.
20. Sonek J. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome /J. Sonek, KN. Nicolaides //Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 186. – P. 139–41.
21. Медведев М.В. Длина костей носа плода в 12-14 нед беременности как пренатальный эхографический маркер хромосомных аномалий /М.В. Медведев, Н.А. Алтынник //Пренат. диагн. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 66–70.
22. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone //Australas Radiol. – 2007. – № 51. – P. 218.
23. Козлова О.И. Длина костей носа плода как пренатальный эхографический маркер хромосомных аномалий: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
24. Веропотвелян Н.П. Ультразвуковой скрининг и катанез зуплоидных плодов с аплазией/гипоплазией носовых костей /Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко //Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 22–31.
25. Dash P. Absent/Hypoplastic Fetal Nasal Bone and Its Association with Aneuploidies /P. Dash, RD. Puri, M. Goyal, S. Bijamia, M. Lall, U. Kotecha, I.C.Verma //Journal of Fetal Medicine. – 2015. – V. 2. – P. 75–78.
26. Benacerraf BR. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome / BR. Benacerraf, VA. Barss, LA. Laboda // Am J Obstet Gynecol. – 1985. – № 151. – P. 1078–1079.
27. Snijders RJM. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects / RJM. Snijders, KN. Nicolaides //N.Y., L.: The Pantheon Publishing Group. – 1996. – 191 p.
28. Benacerraf BR. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities / BR. Benacerraf, D. Neuberger, B. Bromley, FD. Frigoletto //J Ultrasound Med. – 1992. – № 11. – P. 449.
29. Biagiotti R. Humerus and femur length in fetuses with Down syndrome /R. Biagiotti, E. Periti, E. Cariatì //Prenat Diagn. – 1994. – № 14. – P. 429–434.
30. FitzSimmons J. Long bone growth in fetuses with Down syndrome /J. FitzSimmons, S. Droste, TH. Shepard, J. Pascoe-Manson, A. Chinn, LA. Mack // Am J Obstet Gynecol. – 1989. – № 161. – P. 1174–1177.

Статья поступила в редакцию 16.03.2018