

Ведение беременных с синдромом задержки роста плода на фоне тромбофилии и гипергомоцистеинемии

М.В. Макаренко

Городской родильный дом № 5, г.Киев

Обследованы 60 пациенток с синдромом задержки роста плода (СЗРП) на фоне тромбофилии и гипергомоцистеинемии и 30 здоровых беременных. Беременным с СЗРП проводили комплексную терапию, включавшую фраксипарин, фолиевую кислоту и витамины группы В, направленную на снижение активации внутрисосудистого свертывания крови и нормализацию уровня гомоцистеина. Функциональное состояние плода на фоне проводимой терапии улучшилось, нормализовалось маточно-плацентарное кровообращение, что позволило пролонгировать беременность.

Ключевые слова: синдром задержки роста плода, тромбофилия, гипергомоцистеинемия.

Причиной развития акушерской патологии во многих случаях являются генерализованные микроангиопатии и тромбофилия [1]. Их причинами могут быть антифосфолипидный синдром (АФС), гипергомоцистеинемия, наследственные дефекты гемостаза. Сочетание этих факторов значительно повышает риск развития осложнений беременности. Клиническими проявлениями этих патологических состояний могут быть раннее начало и тяжелое течение гестоза, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП), преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода [2]. Одним из вариантов решения проблемы профилактики и ранней диагностики приведенных состояний может стать выявление дополнительных факторов риска развития тромбофилий, формирование групп риска по развитию осложнений второй половины беременности и поиск надежных маркеров и новых эффективных способов коррекции выявляемых отклонений [3].

В настоящее время известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада [4]. В связи с этим в последние годы активно изучают метаболизм гомоцистеина и влияющие на него факторы. Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин метаболизируется с образованием S-аденозилгомоцистеина, который в результате гидролиза превращается в гомоцистеин. В процессе метаболизма гомоцистеина важную роль играют витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота. Нарушение превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой [5]. Гипергомоцистеинемия диагностируется в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой. Основной механизм действия гомоцистеина – это развитие тромбофилии, являю-

щейся причиной возникновения различной акушерской патологии. В связи с этим представляет интерес изучение тромбофилии и, в частности, гипергомоцистеинемии как возможной причины развития СЗРП [6].

Цель исследования: изучить частоту и структуру тромбофилии у пациенток с гипергомоцистеинемией, беременность которых осложнена СЗРП, и выработать оптимальную схему лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 пациенток с СЗРП (основная группа) и 30 здоровых беременных (контрольная группа). У женщин указанных групп провели тщательный анализ анамнеза, выяснили наследственный тромбофилический анамнез. При анализе перенесенных заболеваний обращали особое внимание на патологию сердечно-сосудистой системы. Анализировали исходы предыдущих беременностей, а также течение послеперинатального и послеродового периодов. Кроме общепринятых клинических методов исследования использовали методы ультразвуковой диагностики, доплерометрии. При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза определяли количество тромбоцитов и их распределение по величине (гистограмма) с помощью автоматических счетчиков крови.

Всем беременным проведено УЗИ плода, доплерометрию, определение показателей гемостаза, обследование на наличие антител к фосфолипидам (антикардиолипины и волчаночный антикоагулянт), генетическую патологию гемостаза (мутацию фактора V Leiden, фактора II, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), а также исследование уровня гомоцистеина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Установлена концентрация гомоцистеина в плазме крови иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Axis-Shield AS (Норвегия) на приборе ANTOS 2020 (США).

При выявлении СЗРП и тромбофилии пациенткам проводили комплексную терапию, включающую низкомолекулярный гепарин фраксипарин (по 40 мг 1 раз в сутки). При наличии мутации гена MTHFR и гипергомоцистеинемии, помимо антикоагулянтов, назначали фолиевую кислоту в дозе до 4 мг в сутки, витамины группы В-пиридоксина гидрохлорида (В₆) по 10–20 мг/сут, витамин В₁₂ по 200–400 мкг/сут внутримышечно через день, 10 инъекций на курс. В дальнейшем переходили на таблетированные формы (пентавит, мультитабс). Также в терапию были включены полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 по 2–3 капсулы в день после еды, витамин Е (400 МЕ/сут). Контроль показателей гемостаза и уровня гомоцистеина на фоне лечения проводили через 2 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гомоцистеин является крайне активным соединением. Дефицит или нарушение функции фермента MTHFR –

ключевое звено в возникновении гипергомоцистеинемии. Причиной средней и легкой степени гипергомоцистеинемии чаще является гетерозиготный наследуемый дефицит МТНFR, наблюдающийся у 30–40% популяции [7]. Гомоцистеин способствует чрезмерной пролиферации гладкомышечных клеток и обнажению коллагена средней оболочке сосудистой стенки. Гладкомышечные клетки в результате мигрируют, что приводит к утолщению интимы. Итогом этих процессов являются сужение просвета сосудов, микроангиопатия, микротромбообразование, атеросклероз [8]. Что касается патогенеза СЗРП, то здесь на передний план выходит тромбоз плацентарных сосудов, на основании которого развиваются фибриноидный некроз, острый атероз и интра-люминарный тромбоз спиральных артерий плаценты, снижающий кровоток в плаценте [9].

При анализе проведенного исследования у 30 беременных с физиологически протекающей беременностью не было выявлено тромбофилии. Среди беременных с СЗРП у 20 – выявлено наличие антител к фосфолипидам (у 12 – к кардиолипину, у 8 – волчаночный антикоагулянт), у 20 – наличие генетических дефектов гемостаза (у 6 – мутация V.Leiden, у 4 – мутация фактора II, у 10 – мутация МТНFR). У беременных с мутацией МТНFR был исследован уровень гомоцистеина в плазме крови. У 10 беременных (100%) выявлена гипергомоцистеинемия, ее средний уровень составил $22,8 \pm 2,5$ мкг/л. Наиболее частыми осложнениями настоящей беременности, помимо СЗРП, были: гестозу 19, угроза

прерывания беременности – у 15 пациенток. В контрольной группе беременных были выявлены: хроническая внутриутробная гипоксия плода – у 2, водянка беременных – у 5, угроза прерывания беременности – у 4 пациенток. В родах наиболее частыми осложнениями у беременных с СЗРП были: преждевременные роды – у 8 пациенток, острая гипоксия плода – у 2, антенатальная гибель плода – у 1, первичная слабость родовой деятельности – у 5. В контрольной группе роды протекали без осложнений. У детей, родившихся в основной группе, диагностирована гипотрофия 1-й степени – у 30, 2-й степени – у 20 и 3-й степени – у 10 новорожденных. Комплексная терапия, включавшая фраксипарин, фолиевую кислоту и витамины группы В, способствовала снижению активности внутрисосудистого свертывания крови и нормализации уровня гомоцистеина, функциональное состояние плода на фоне проводимой терапии улучшилось.

ВЫВОДЫ

Таким образом, учитывая серьезность возможных последствий гипергомоцистеинемии и тромбофилии необходимо определять концентрацию гомоцистеина в крови всем женщинам, готовящимся к беременности. Адекватная коррекция гипергомоцистеинемии и тромбофилии, в течение 2 нед у беременных с синдромом задержки роста плода позволяет улучшить маточно-плацентарное кровообращение, пролонгировать беременность и не допустить ухудшения состояния плода.

Ведення вагітних з синдромом затримки росту плоду на фоні тромбофілії і гипергомоцистеїнемії М.В. Макаренко

Обстежено 60 пацієнток з синдромом затримки росту плоду (СЗРП) на фоні тромбофілії і гипергомоцистеїнемії і 30 здорових вагітних. Вагітним з СЗРП проводили комплексну терапію, яка включала фраксипарин, фолиєву кислоту і вітаміни групи В і була спрямована на зниження активації внутрішньосудинного згортання крові і нормалізацію рівня гомоцистеїну. Функціональний стан плоду на фоні терапії, яку проводили, покращився, нормалізувався матково-плацентарний кровообіг, що дозволило пролонгувати вагітність.

Ключові слова: синдром затримки росту плоду, тромбофілія, гипергомоцистеїнемія.

Conduct of pregnant with syndrome of delay of height of fruit on background of thrombophilia and homocysteinemia M.V. Makarenko

60 patients are inspected with the syndrome of fetus retardation of growth (SFRG) on a background a thrombophilia, hyper homocysteinemia and 30 healthy pregnant. With SFRG complex therapy was conducted pregnant, including fraxiparin, folacin and vitamins of B group, sent to the decline of activating of inopexi and normalization of level of homocysteins. The functional state of fetus became better on a background the conducted therapy, utero-placental circulation of blood was normalized, that allowed to prolong pregnancy.

Key words: syndrome of fetus retardation of growth, thrombophilia, hyper homocysteinemia.

Сведения об авторе

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом №5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (044) 275-90-88

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: Медицина, 2010. – 763 с.
2. Кашежева А.З. Ранняя диагностика и профилактика ОПГ-гестоза в условиях женской консультации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
3. Savellieva G.M., et al. Blood coagulation changes in pregnant women at risk of developing preeclampsia Intern. J. Gynecol. Obstet. – 2013. – N 48. – P. 3–8.
4. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 3–5.
5. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2001. – № 3. – С. 14–18.
6. Озолиня Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоземболий в акушерстве и гинекологии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2009.
7. De Stefano V., Finazzi G., Mannucci P.M.. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. Blood. – 2006. – V. 87, N 9. – P. 3531–3544.
8. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K., Ojima J.I., Ness R.B., Crombleholme W.R., Roberts J.M. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. Am.J. Obstet.Gynecol. – 2009. – V. 179 (6 Pt 1). – P. 1605–1511.
9. Bonnar J., Green R., Norris L. Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. Semin. Thromb. Hemost. – 2011. – V. 24. (Suppl. 1). – P. 49–53.

Статья поступила в редакцию 22.05.2014