Случай успешного завершения беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне сочетанной тромбофилии

А. Г. Ящук, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИДПО¹

И. Б. Фаткуллина, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО¹

А. В. Масленников, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО¹

Э. А. Берг, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИДПО¹

З. Ш. Мажидова, врач — акушер-гинеколог отделения патологии беременных клиники БГМУ¹

Л. К. Валиева, врач — акушер-гинеколог женской консультации № 2²

А. В. Костромин, аспирант кафедры госпитальной педиатрии¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Родильный дом № 3», г. Уфа

Case of successful completion of pregnancy in patient with recurrent miscarriage with concomitant thrombophilia in anamnesis

A. G. Yashchuk, I. B. Fatkullina, A. V. Maslennikov, E. A. Berg, Z. Sh. Mazhidova, L. K. Valieva, A. V. Kostromin

Bashkirian State Medical University, Maternity Hospital No. 3; Ufa, Russia

Резюме

В статье представлен клинический случай успешного ведения пациентки с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома, синдрома Ашермана, наследственной тромбофилии высокого риска в сочетании с гипергомоцистеинемией. Приведено обоснование персонализированного подбора патогенетической терапии, начиная с этапа предгравидарной подготовки и заканчивая послеродовым периодом.

Ключевые слова: невынашивание беременности, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, хронический эндометрит.

Summary

A clinical case of successful management of a patient with recurrent miscarriage on the background of antiphospholipid syndrome, Asherman syndrome, high-risk hereditary thrombophilia combined with hyperhomocysteinemia. The rationale for a personalized selection of pathogenetic therapy, starting with the stage of pregravid preparation and ending with the postpartum period are described in detail.

Key words: miscarriage, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, chronic endometritis.

Введение

Тромбофилии — это наследственные и (или) приобретенные состояния, которые предрасполагают пациентов к тромбозу. На уровне репродуктивной системы они проявляются рядом репродуктивных неудач, прежде всего привычным невынашиванием беременности. Среди наиболее частых причин репродуктивно значимых тромбофилий называются наследственные тромбофилии (прежде всего мутации в генах *F2* и *F5*), гипергомоцистеинемия, дефицит протеинов S и C, антифосфолипидный синдром [1, 2]. Основополагающим патогенетическим механизмом антифосфолипидного синдрома (АФС) является активация клеточного иммунитета и синтез антифосфолипидных антител (АФЛ): антикардиолипиновых антител (АКА), и (или) волчаночного антикоагулянта (ВА), и (или) антител к b2-гликопротеину-I (анти-b2-ГП-I). На фоне циркуляции указанных антител развивается специфический гиперкоагуляционный синдром, ассоциированный с повышением активности тромбоцитов

и компонентов коагуляционного каскада гемостаза, а также угнетением фибринолиза [1, 2]. На уровне системы сосудов маточно-плацентарного комплекса АФС реализуется в виде тромбозов, что приводит к плацентарным нарушениям, проявляющимся синдромом задержки роста плода, гипоксией плода вплоть до его гибели, ранним проявлением симптомов преэклампсии [1]. Аналогичные нарушения характерны для локальной внутриматочной гемодинамики у пациенток с врожденными тромбофилиями высокой степени риска (мутации в генах *F5* и *F2*). В частности, риск плацента-ассоциированных осложнений гестации у женщин, гетерозиготных по аллелю 20210 G>A гена *F2*, который кодирует белок протромбина, увеличивается в 2–7 раз, аналогичные данные получены в отношении полиморфизма 1601 G>A гена *F5*, кодирующего коагуляционный фактор V (фактор Лейдена) [1, 2].

Антифосфолипидный синдром влечет за собой череду репродуктивных потерь и, как следствие, обилие внутриматочных вмешательств [3, 4].

Травма базального слоя эндометрия, возникающая при таких манипуляциях, является предрасполагающим фактором развития синдрома Ашермана с формированием внутриматочных синехий (ВМС) и проявляется гипо- или аменореей (62%), бесплодием и невынашиванием беременности (43%) [3, 4, 5]. Ситуация усугубляется тем, что АФС сам по себе, даже без внутриматочных вмешательств, способен вызывать аутоиммунное поведение эндометрия [2, 5].

В связи с недостаточной изученностью проблемы тромбофилии в акушерстве, противоречивостью данных, касающихся данной патологии, отсутствуют четкие указания по ведению беременности у таких пациенток. Особенно трудными представляются подготовка и ведение беременности у пациенток с сочетанием нескольких тромбофилических состояний. Известно, что прегравидарная подготовка у пациенток с генетически обусловленными тромбофилиями направлена в первую очередь на борьбу с гиперкоагуляцией и нормализацией гемодинамики эндометрия путем назначе-

ния низкомолекулярных гепаринов [1, 2, 6]. Аналогичные рекомендации имеются в отношении АФС, но к указанной терапии добавляется ацетилсалициловая кислота, а также проводятся мероприятия, направленные на элиминацию существующих антифосфолипидных антител из крови путем назначения плазмафереза и предупреждение образования новых антител назначением стероидной иммуносупрессивной терапии [4, 7]. Принятия определенных мер требует выявление других причин повышенного тромбообразования, например для коррекции гипергомоцистеинемии назначаются активные формы фолиевой кислоты в сочетании с витаминами группы В [8].

Целью публикации является сообщение об успешном клиническом применении индивидуально подобранной терапии у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне АФС, врожденной тромбофилии высокого риска в сочетании с синдромом Ашермана и гипергомоцистеинемией.

Клинический случай

Пациентка 3., 31 год, обратилась в октябре 2017 года на кафедру акушерства и гинекологии № 2 (в настоящий момент кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО) Башкирского государственного медицинского университета с жалобами на привычное невынашивание беременности. При сборе анамнеза установлено, что пациентка отмечает частые эпизоды респираторно-вирусных заболеваний, имеет миопию средней степени тяжести, хронический геморрой. Первая беременность наступила в 2014 году, завершилась самопроизвольным выкидышем по типу замершей беременности в малом сроке; было проведено выскабливание полости матки (при анализе abortивного материала выявлен патологический кариотип плода). Вторая и третья беременности наступили в 2014 и 2015 годах соответственно, в сроке 8 недель каждый раз диагностировалась неразвивающаяся беременность, полость матки опорожнялась инструментально. После последнего внутриматочного вмешательства по поводу замершей беременности длительность менструаций сократилась с 5 до 3 дней, выделения стали скудными, длительность менструального цикла

(МЦ) сохранилась в пределах 29–31 дня. В июне 2017 года пациентке выставлен диагноз «синдром Ашермана второй степени», в сентябре того же года проведена операция рассечения внутриматочных синехий. В целях реабилитации назначена циклическая гормональная терапия включающая комбинированные эстроген-гестагенные препараты.

Добследование после обращения позволило установить, что у пациентки имеются гетерозиготные полиморфизмы в гене *F2* (*F2*: –20210 G>A), гене ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*: –675 G5>G4), гене тромбодарного гликопротеина — интегрина *A2* (*ITGA2*: –807 C>T) и гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*: 677 G>A). Уровень гомоцистеина составил 21 мкмоль/л, выявлен высокий уровень антител к кардиолипину: IgG — 50 MPL и IgM — 17 MPL. При проведении ультразвукового исследования на 7-й день после овуляции (22-й день МЦ) толщина эндометрия не достигала 3 мм, при доплеровском исследовании кровотоков в базальных и спиральных артериях не визуализировался. Диагноз «антифосфолипидный синдром» был подтвержден врачом-ревматологом, в заключении врача-генетика была указана врожденная тромбофилия высокого риска, в заключении врача-гематолога — гиперкоагуляционный синдром.

Пациентке было назначено лечение, направленное на реабилитацию эндометрия и профилактику развития специфических плацента-ассоциированных осложнений, включавшее препарат точно дозированного 0,1 %-ного 17-б эстрадиола в форме геля для трансдермального применения 0,5 мг два раза в сутки с 5-й по 25-й день МЦ, на 9-й день первого после назначения лечения МЦ контрольное УЗИ выявило толщину эндометрия 3 мм, в связи с чем доза геля с 17-б эстрадиолом была увеличена до 1,0 мг два раза в сутки. Выбор трансдермальной формы был обусловлен возможностью избежать первой стадии печеночного метаболизма, что, в свою очередь, характеризуется меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза в печени [1]. С 16-го по 25-й день МЦ назначался прием препарата гидрогестерон в дозировке 10 мг два раза в день. В связи с наличием АФС были назначены метилпреднизолон 8 мг раз в сутки, гидроксихлорохин 200 мг

раз в день, ацетилсалициловая кислота 50 мг раз в день с 5-го по 25-й день МЦ. Для коррекции гипергомоцистеинемии был рекомендован поливитаминный препарат, содержащий пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) 4 мг, цианокобаламин (витамин В₁₂) 6 мкг, фолиевую кислоту 5 мг. Указанная терапия сохранялась на протяжении 3 месяцев, после чего (январь 2018 года) было проведено контрольное УЗИ на 21-й день МЦ: толщина эндометрия — 4,8 мм, соответствует второй фазе МЦ, структура неоднородная, кровотоки в спиральных и базальных артериях не визуализируются. Лечение было дополнено: эносапарин натрия 2000 анти-Ха МЕ 0,2 мл для подкожного введения раз в день с 5-го по 25-й день МЦ.

Выбор данной схемы лечения имеет патогенетическое обоснование. Ацетилсалициловая кислота способствует нормальной имплантации эмбриона и развитию плаценты при АФС в связи с тем, что восстанавливает баланс вазопрессоров и вазодилататоров, таких как тромбоксан и простациклин, участвуя также в синтезе ИЛ-3 [1, 4, 7]. Низкомолекулярные гепарины показали эффективность при различных видах тромбофилии ввиду антитромботического эффекта, угнетения активности комплекса, связывания антифосфолипидных антител и улучшения процесса инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что проявляется снижением частоты плацента-ассоциированных осложнений, что подтверждено рядом независимых исследований [6, 7, 9]. Протективное действие гидроксихлорохина на процесс формирования плаценты заключается в уменьшении связывания антифосфолипидных антител с синцитиотрофобластом и восстановлении экспрессии аннексина V [10]. Глюкокортикоидная терапия при АФС имела целью снижение интенсивности синтеза новых антифосфолипидных антител [7].

Использование данной схемы лечения привело к тому, что в следующем после коррекции терапии месяце (в феврале) УЗИ-контроль в окно имплантации выявил толщину эндометрия 6 мм, в спиральных и базальных артериях начал визуализироваться кровоток. На фоне лечения беременность наступила естественным путем в апреле 2018 года. В раннем сроке беременности пациентке была рекомендована следующая схема терапии:

эноксапарин натрия 2000 анти-Ха МЕ 0,2 мл для подкожного введения раз в день (с учетом веса пациентки), дидрогестерон 10 мг два раза в день до 20 недели беременности, гидроксихлорохин 200 мг раз в день до родов, метилпреднизолон 4 мг раз в день до 7 недель беременности. Витаминный комплекс, принимаемый до беременности, был заменен на биологически активную добавку, содержащую 451 мкг L-метилфолата в сочетании с витаминами группы В и микроэлементами (в связи с недопустимостью применения дозы фолатов, превышающих 400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту), до 12 недель беременности, при этом уровень гомоцистеина, составлявший 14 мкмоль/л на момент диагностики беременности, в течение первых двух месяцев применения добавки снизился до 6,2 мкмоль/л.

В сроке 6–16 недель пациентка трижды госпитализировалась в отделение гинекологии по поводу угрозы прерывания беременности, которая купировалась увеличением дозы принимаемого препарата дидрогестерона до 30 мг в сутки. На сроке 17–18 недель гестации была выявлена истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), проведена хирургическая коррекция — наложен шов по Макдональду. Со второго триместра пациентка получала следующую терапию: эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ 0,4 мл для подкожного введения раз в день всю беременность, гидроксихлорохин 200 мг раз в день до родов, метилпреднизолон 4 мг раз в день до родов (по рекомендации врача-ревматолога), витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту в сочетании с витаминами группы В и микроэлементами, ацетилсалициловая кислота в дозировке 75 мг до третьего триместра беременности. На сроке 19 недель пациентка перенесла острое респираторно-вирусное заболевание, консультирована терапевтом.

УЗИ-скрининг в 12,3 и 20,0 и 31,4 недели беременности показал, что плод соответствовал гестационному сроку, аномалий развития и морфологических маркеров генетических нарушений не выявлено. В третьем триместре гемодинамические нарушения в сосудах системы «мать — плацента — плод» не выявлено. На сроке гестации 35–36 недель были выявле-

ны отеки беременных, купированы коррекцией диеты и назначением фитотерапевтических препаратов.

На сроке 37 недель беременности в асептических условиях сняты швы с шейки матки. В декабре 2018 года путем операции кесарева сечения по сочетанным показаниям на сроке 38–39 недель гестации родился мальчик с массой тела 3540 г, ростом 50 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Кровопотеря во время операции составила 670 мл. В динамике состояние женщины оставалось относительно удовлетворительным. Ребенку была проведена профилактика геморрагической болезни новорожденных *Sol. Vicasoli* 1%-ного 0,35 мл внутримышечно однократно, его неврологический статус без отклонений, кожные покровы чистые, розовые, с незначительными эритематозными высыпаниями транзиторного характера. Новорожденный с момента рождения находился на вскармливании грудным молоком, в массе тела стал прибавлять на 4-й день. Максимальная убыль массы тела не более 6,0%. Пациентка с ребенком выписаны из стационара на 5-е сутки в относительно удовлетворительном состоянии.

В послеродовом периоде с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений пациентке назначен эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ 0,4 мл для подкожного введения раз в день до 40-го дня после оперативного родоразрешения. Послеоперационный период протекал без осложнений, ребенок находится на грудном вскармливании.

Выводы

При анализе данного случая обращает на внимание позднее выявление фонового состояния привычного невынашивания беременности — сочетанной тромбофилии. Это отложило реализацию репродуктивного потенциала супружеской пары на 3 года и послужило причиной формирования внутриматочных синехий, что потребовало привлечения дополнительных ресурсов. Углубленное обследование пациентки позволило выявить у нее целый комплекс причин, приведших к сложившейся ситуации, но поставило перед врачом, курирующим пациентку, сложный вопрос о разработке тактики

предгравидарной подготовки и ведения беременности, что в первую очередь обусловлено отсутствием клинических рекомендаций (протоколов лечения), регламентирующих оказание медицинской помощи пациенткам с привычным невынашиванием беременности на фоне сочетанной тромбофилии. В рассматриваемом случае пациентке потребовалось назначение комплекса препаратов по поводу хронического эндометрита, привычного невынашивания беременности, антифосфолипидного синдрома, врожденной тромбофилии и гипергомоцистеинемии, начиная с этапа предгравидарной подготовки. Кажущаяся полипрагмазия была патогенетически обоснована, что доказывается фактом благоприятного исхода беременности, при котором даже не развились специфические плацента-ассоциированные осложнения, характерные для каждого из патологических состояний, имевшихся у пациентки. Использование принципов персонифицированного подхода с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов позволило достичь успешного завершения беременности.

Список литературы

1. Макадаря А.Д., Бреннер Б., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Системный венозный и артериальный тромбозмозмозм в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2017.
2. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017; 31 (6): 406–17.
3. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Данышина В.А., Кайибханова К.М. Наследственные и приобретенные тромбофилии: влияние на функциональное состояние эндометрия и яичников. *Проблемы репродукции.* 2015; 21: 1: 26–9.
4. Карп Г. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контрверсии / под ред. Говарда Дж. А. Карпа; пер. с англ. под ред. Радзинского ВЕ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ.* 2017; 25: 12: 895–9.
6. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia — study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 208.
7. Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7: CD012534.
8. Merviel P, Cabry R, Lourdel E, Lanta S, Amant C, Copin H, et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *J Int Med Res.* 2017; 45 (6): 1720–30.
9. Ye SL, Gu XK, Tao LY, Cong JM, Wang YQ. Efficacy of Different Treatment Regimens for Antiphospholipid Syndrome-related Recurrent Spontaneous Abortion. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130 (12): 1395–99.
10. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Barnes M, Kayem G, Fain O. Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial. *HYDROSAPL. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018; 46 (7–8): 598–604.