

случаях преимущественного выявления CIN3 и в 65% (ДИ 0,36-0,80) случаев CIN2, что может быть интерпретировано как HSIL. При проведении расширенной кольпоскопии установлена более высокая частота регистрации аномальных кольпоскопических картин 2 типа во второй группе по сравнению с первой, которой были присущи критерии АКК 1 типа ($\phi=0,152$, $p=0,0021$). При сравнении кольпоскопических картин у пациенток с CIN 2-3 HSIL по результатам ИЦХ отмечается корреляция с более тяжелой АКК 2 типа ($\phi=0,0025$, $p=0,046$). Для первой группы значения индекса Reid и Shafi-Nazeer составили $2,16 \pm 0,16$ и $2,47 \pm 0,21$, что значительно отличается от таковых для группы CIN2-3, соответственно ($6,0 \pm 0,4$ и $6,9 \pm 0,49$ при $p < 0,05$). Установлена корреляционная связь между ИЦХ маркерами и величиной кольпоскопического индекса у пациентов с CIN. Выявленные изменения подтверждают зависимость частоты выявления p16 и Ki-67 от выраженности кольпоскопических признаков по Reid и Shafi-Nazeer ($r_s=+0,392$, $p=0,0008$; $r_s=+0,384$, $p=0,0014$, соответственно).

Выводы. Таким образом, у пациенток с CIN 2-3 определяется более высокое значение кольпоскопического индекса по сравнению с CIN 1. Величина кольпоскопического индекса также коррелирует с экспрессией p16/Ki-67, а также степенью поражения и вероятностью прогрессивного течения CIN при адекватной кольпоскопической картине.

Литература

1. Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии / В. Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №. 12. – С. 81-88.
2. Factors affecting residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization with negative margins / A. Fan [et al.] // Journal of medical virology. – 2018. – Vol. 90, №. 9. – P. 1541-1548.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ В ГОМОЗИГОТНОМ ВАРИАНТЕ PAI-1 И ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ВАРИАНТАХ APOE, F2, F13A1, MTHFR, MTR, ACE

Ступакевич М. Б.¹, Ганчар Е. П.², Сайковская В. Э.¹, Добрук Е. Е.¹

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь

²УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
г. Гродно, Беларусь

Актуальность. Понятие «тромбофилия» объединяет все наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, при которых возникает предрасположенность к раннему проявлению и рецидивированию тромбозов,

тромбоэмболии, ишемии и инфарктов органов [1]. Для практических целей очень важно выделять врожденную тромбофилию, поскольку речь идет о тромбогенных факторах, сопровождающих пациентов на протяжении всей жизни. У пациенток с тромбофилией тромботические осложнения возникают в ситуациях, когда у других людей подобные осложнения не наблюдаются: при назначении пероральных контрацептивов, при беременности, при неосложненных хирургических операциях, при длительных путешествиях и сохраненной неудобной позе и т. д. Акушерские потери характеризуются выкидышами раннего срока, выкидышами позднего срока, повторяющимися неразвивающимися беременностями, возникновением тяжелых форм преэклампсии с прерыванием беременности до срока 34 недели, развитием синдрома задержки роста плода, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

К врожденным тромбофилиям относятся следующие состояния:

- дефицит содержания белков-антикоагулянтов: антитромбина III (АТ III) ниже 70% (по активности), протеина С (ПС) ниже 65%, протеина S (ПIS) ниже 55%;
- полиморфизм генов FV Лейден – гомо- (А/А) или гетерозиготное носительство (А/Г);
- полиморфизм гена протромбина FII G20210А – гомо- (А/А) или гетерозиготное носительство (А/Г);
- полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) C677T – гомо- (Т/Т) или гетерозиготное носительство (С/Т);
- полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена I типа (plasminogen activator inhibitor – PAI-I) – гомо- (4G/4G) или гетерозиготное носительство (4G/5G).

При тромбофилиях создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови, вследствие чего у носителей генетических мутаций реализуются тромботические и акушерские осложнения [2, 3]. Данная статья посвящена редкому клиническому случаю сочетанного носительства мутаций генов гемостаза у женщины с реализованными акушерскими осложнениями в анамнезе и успешными родами в связи с выявленной наследственной тромбофилией и адекватной терапией на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

Цель исследования – представить результат успешного ведения беременности у пациентки с полиморфизмом генов в гомозиготном варианте PAI-1 и гетерозиготных вариантах APOE, F2, F13A1, MTHFR, MTR, ACE.

Материалы и методы. В работе изложена оптимальная диагностическая и лечебная тактика ведения пациентки с наследственной тромбофилией (сочетанием гомозиготной мутации PAI-1 и гетерозиготных форм APOE, F2, F13A1, MTHFR, MTR, ACE).

Результаты и их обсуждение. Пациентка Ш., 1989 г. рождения, европейского происхождения, с индексом массы тела $21,1 \text{ кг/м}^2$, обратилась в поликлинику УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в 2019 г. для консультации с целью планирования беременности.

В анамнезе 3 самопроизвольных выкидыша: в сроках 8 недель (2016 г.), в 4-5 недель (2018 г.), в 8-9 недель (2018 г.). Анатомические, гормональные и инфекционные причины невынашивания беременности исключены. Соматический анамнез: миопический астигматизм обеих глаз. Со слов пациентки, наследственный тромботический и акушерский анамнез также не отягощены (у бабушки инсульт после 70 лет). Онкологический анамнез отягощен (у дедушки рак лёгкого).

В лаборатории ГНУ «Института генетики и цитологии НАН Беларуси» пациентке проведено обследование на носительство мутаций генов системы гемостаза методом полимеразной цепной мутации, выявлены: гомозиготная форма мутации гена ингибитора плазминогена (PAI-1), гетерозиготные формы гена аполипопротеина E (APOE), гена II фактора свертывания крови – протромбина (F2), гена XIII фактора свертывания крови (F13A1), гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), гена метионинсинтазы (MTR), гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE).

Пациентка детально обследована на носительство приобретенных форм тромбофилий: антифосфолипидные антитела не обнаружены; антитромбин III, протеин C, протеин S, гомоцистеин в пределах нормы.

При наступлении беременности с ранних сроков назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) – далтепарин натрия в профилактической дозе 2500 Ед подкожно ежедневно. Проводился контроль гемостаза, уровень D-димеров 1 раз в 3 недели. На 9-й неделе беременности у пациентки появились жалобы на скудные кровянистые выделения из половых путей; была назначена терапия, направленная на пролонгирование беременности препаратами прогестерона, спазмолитическая терапия без отмены НМГ. В течение недели симптомы угрозы прерывания беременности купировались. С 12 до 36 недель беременности пациентке назначен кардиомагнил 75 мг/сутки. В связи с признаками гиперкоагуляции в гемостазиограмме и прибавке массы тела 8 кг в сроке 20 недель доза НМГ была скорректирована и увеличена до высокой профилактической – 5000/сут, под контролем анти-Ха-активности. В 26 недель пациентка перенесла короновирусную инфекцию в легкой форме.

В сроке 39-40 недель (277 дней) излились светлые околоплодные воды, проводилась индукция родов динопростомом. Развилась слабость родовой деятельности, не корригируемая медикаментозными средствами. Проведено экстренное кесарево сечение, родился живой, доношенный ребенок, мужского пола, массой 4100 г, длиной 55 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

В послеродовом периоде назначена терапия НМГ в дозе 2500 Ед/сут в течение 6 недель под контролем системы гемостаза.

Таким образом, благодаря персонифицированному подходу к тромбопрофилактике в данной клинической ситуации беременность успешно завершилась рождением здорового ребенка, без тромботических осложнений. Известно, что беременность – это состояние, которое сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации ранее бессимптомной тромбофилии не только в форме тромбозов, но и осложнений беременности, таких как привычные потери плода, преэклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная задержка роста плода. Патогенез этих осложнений связан с развитием системной эндотелиопатии и микротромбоза, инфарктами плаценты, нарушением маточно-плацентарного кровотока. Пациентка с сочетанной генетической тромбофилией, которая обратилась к нам с невынашиваниями беременности, – яркий пример этому. Своевременное проведение анализа на наличие полиморфизмов генов системы гемостаза определяет дальнейшую тактику ведения таких пациенток. Важно отметить необходимость проведения лабораторного обследования женщин на наследственные и приобретенные формы тромбофилий не только с личным или семейным анамнезом тромбозов, но и у пациенток с реализованными акушерскими осложнениями. Учитывая положительное влияние НМГ на исход беременности у пациентки с полиморфизмом генов в гомозиготном варианте PAI-1 и гетерозиготных вариантах APOE, F2, F13A1, MTHFR, MTR, ACE, мы считаем целесообразным и эффективным применение антикоагулянтной терапии с ранних сроков гестации для профилактики отрицательных акушерских событий.

Вывод. Приведенный нами клинический случай демонстрирует важность знаний в области клинической гемостазиологии для акушерской практики, благодаря чему у данной пациентки проведено целенаправленное обследование и подобрана патогенетически обоснованная профилактическая терапия.

Литература

1. Беременность высокого риска. Под ред. А. Д. Макария, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. М.: МИА. – 2015. – с. 920.
2. Краснопольский, В. И. Ведение беременных с тромбофилией / В. И. Краснопольский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 13 (4). – 79-81.
3. Рудзевич, А. Ю. Изменения гемостаза у беременных с тромбофилией, возможность профилактики осложнений беременности при приобретенной тромбофилии и антифосфолипидном синдроме / А. Ю. Рудзевич // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 48-54.