

Жизнь как чудо: беременность и роды у женщины с гомозиготной формой мутации фактора V-Leiden G1691A

Д.П.Шостак^{1,2}, А.И.Пашов^{1,2}, В.Г.Стуров³,
И.А.Шостак²

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный
университет имени Иммануила Канта»,
Калининград

²ГАУ КО «Региональный перинатальный
центр», Калининград

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный
исследовательский государственный
университет», Новосибирск

Описан клинический случай беременности и родов женщины с гомозиготными формами Лейденской мутации (FV-Leiden G1691A) и гена β-цепей фибриногена (455 G>A).

Ключевые слова: наследственные тромбофилии, мутации, тромботический анамнез, плацентарная недостаточность, низкомолекулярные гепарины, беременность, роды.

Life is a Miracle: Pregnancy and Childbirth in a Woman with Homozygous Factor V Leiden

D.P.Shostak^{1,2}, A.I.Pashov^{1,2}, V.G.Sturov³,
I.A.Shostak²

¹Immanuel Kant Baltic Federal University,
Kaliningrad

²Regional Perinatal Center of the Kaliningrad
region, Kaliningrad

³Novosibirsk State University, Novosibirsk

The article describes a clinical case of pregnancy and childbirth in a woman with homozygous factor V Leiden (FV-Leiden G1691A) and fibrinogen gene (β-chain, 455 G>A).

Keywords: hereditary thrombophilia, mutations, thrombotic history, placental insufficiency, low molecular weight heparin, pregnancy, childbirth.

Беременность и роды у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии обычно сопряжены с высоким риском как тромботических, так и акушерских осложнений (прерывание беременности на ранних сроках, привычное невынаши-

вание, ретрохориальная гематома, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода, плацентарная недостаточность и другие). Следует отметить, что физиологическая гиперкоагуляция, свойственная беременным, часто впервые выявляет фоновые врожденные и/или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые ранее могли быть бессимптомными [1]. Согласно данным литературы, с наследственной дезадаптацией гемостаза связаны примерно 40% тромбозов и 30% акушерских осложнений [2–4], при этом частота встречаемости аллелей риска 5-го фактора свертывания крови (Лейденская мутация) составляет всего 2–3%, 1-го фактора свертывания крови (FGB) – 5–10%, антагониста тканевого активатора плазминогена (PAI-1) – 5–8%, ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677) в гетерозиготной форме встречается от 1,4 до 15% [5].

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 34 года. Обратилась в ГАУ КО «Региональный перинатальный центр» на сроке беременности 8 нед. для наблюдения и постановки на учет.

Из анамнеза: 2014 г. – неразвивающаяся беременность на сроке 6–7 нед., завершившаяся самопроизвольным выкидышем плодного яйца; 2019 г. – настоящая беременность.

Вредные привычки отрицает. Мужу 34 года, курит (более 10 сигарет в сутки).

Наследственность: у родной сестры в возрасте 26 лет – фатальный разрыв дуги аорты, у кровных родственников I линии – варикоз вен нижних конечностей.

После 1-й беременности была обследована на носительство генов, ассоциированных с тромбофилией: из клинически значимых факторов – гомозиготные варианты F5 V Leiden (A/A), FGB (A/A), PAI-1 (4g/4g), гетерозиготы MTRR (A/G), MTHFR C677 (C/T).

При настоящей беременности, с момента постановки на учет были назначены низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактической дозе (эноксапарин натрия 0,4 мл – 40 мг – 4000 антиХа-МЕ/сут). Учитывая высокую группу риска по невынашиванию беременности и субъективные признаки угрозы прерывания беременности, назначен дигидрогестерон (40 мг/сут) – после удовлетворительных результатов 1 скринингового УЗИ в сроке 12 нед. и 3 дней препарат отменен. Учитывая полиморфизмы генов фолатного обмена низкого тромбозического риска, в первом триместре была назначена фолиевая кислота в виде активной формы метафолина (800 мкг/сут).

При выявлении доплерометрических признаков нарушения маточно-плацентарной перфузии с 24-го по 34-ю неделю гестации пациентка получала антиагреганты группы ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут (согласно протоколу профилактики ФПН и преэклампсии ESHRE-2017). Коагулограмма и Д-димер в течение всей беременности в пределах гравидарной референтной нормы. В 26–35 нед. беременности отмечалась задержка роста плода (маловесный для гестационного срока плод), маточно-плацентарная недостаточность 1А степени, ввиду чего каждые 7–10 дней проводилось УЗИ с доплерометрией для наблюдения за состоянием плода. Дозировка НМГ не менялась в течение беременности ввиду отсутствия жалоб, удовлетворительного состояния беременной и плода, антропометрических данных женщины.

Учитывая срок беременности, анамнез, состояние родовых путей, в сроке беременности 40 нед. и 2 дней пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременных ГАУ КО «Региональный перинатальный центр». УЗИ, УЗДГ, КТГ – норма. В 40 нед. и 4 дня начата подготовка шейки матки мифепрестонном 200 мг (по 1 таблетка 2 раза с интервалом в 24 ч). В 40 нед. и 6 дней пациентка переведена в родовое отделение в 1 периоде родов. В ночь перед родами спала плохо. Через 7,5 ч после начала регулярной родовой деятельности было произведено экстренное кесарево сечение, в связи с первичной слабостью родовой деятельности, отсутствием эффекта от родостимуляции (родилась живая доношенная девочка, 2780/48, 8/9 баллов по шкале Апгар).

Заключительный диагноз: роды 1 срочные оперативные, головное предлежание плода. ОАГА. ОСА (узловой зоб, субклинический гипотиреоз; наследственная дезадаптация гемостаза). Раннее излитие околоплодных вод. Эпидуральная анальгезия. Первичная слабость родовой деятельности. Отсутствие эффекта от родостимуляции. Экстренная лапаротомия. Кесарево сечение.

Предварительный диагноз новорожденного: доношенная девочка, период ранней адаптации. Малый размер для гестационного срока, группа риска по ГБН. Группа риска по перинатальному поражению ЦНС.

Гистологическое исследование плаценты (диагноз): хроническая плацентарная недостаточность, очаговый базальный децидуит.

Ввиду того, что пациентка входит в группу высокого риска по тромбоэмболическим осложнениям, продолжена терапия НМГ (эноксапарин натрия 0,4 мл/сут) в течение 6 нед. в послеродовом периоде.

Заключение

Описанная клиническая ситуация не только наглядно показывает значимость тромбофилического анамнеза в вопросах планирования беременности и прогнозирования осложнений, связанных с ней, но и доказывает возможность благополучного завершения беременности с тромбогенными мутациями или мультигенными полиморфизмами высокого риска. Обследовать на предмет носительства тромбогенных полиморфизмов и мутаций необходимо на этапе прегравидарной подготовки, а лечение начинать с самых ранних сроков гестационного периода и пролонгировать применение антикоагулянтов группы

НМГ в послеродовом периоде (и даже позже), ведь именно в это время возможны самые высокие риски для матери. Ранняя необоснованная отмена гепаринопрофилактики опасна, особенно в предродовом и раннем послеродовом периодах, когда прогрессивно возрастает тромбогенный риск [6]. Применение профилактических и малых терапевтических доз НМГ не требует рутинного лабораторного мониторинга, не вызывает развитие геморрагических осложнений ни у матери, ни у плода/новорожденного. При этом, согласно инструкции по применению препарата, назначение НМГ в периоде лактации не противопоказано.

Литература/References

1. Капанадзе Д.Л. Беременность и роды у молодой женщины с сочетанной мутацией Лейдена и в гене протромбина G20210A. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 34–38. / Kapanadze D.L. Beremennost' i rody u molodoy zhenshchiny s sochetannoy mutatsiej Lejdena i v gene protrombina G20210A. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya. 2014; 2: 34–38. [in Russian]
2. Walker B.R. et al. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. Hypertension. 1998; 31: 891–895.
3. Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия – состояние высокого риска у беременных. ПМЖ. – 2006. – С. 53–60. / Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Makatsariya A.D. Metabolicheskij sindrom i trombofiliya – sostoyanie vysokogo riska u beremennykh. RMZh. 2006; 53–60. [in Russian]
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. М.: Триада-Х, 2012. – 138 с. / Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Profilaktika povtornykh oslozhnenij beremennosti v usloviyakh trombofilii. М.: Triada-Kh, 2012; 138. [in Russian]
5. Шостак Д.П., Пашов А.И., Патрушева В.Е., Стуров В.Г., Горбунов А.П. Исследование генов системы гемостаза у беременных в европейской популяции. Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2. – С. 5–12. / Shostak D.P., Pashov A.I., Patrusheva V.E., Sturov V.G., Gorbunov A.P. Issledovanie genov sistemy gemostaza u beremennykh v evropejskoj populyatsii. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2018; 2: 5–12. [in Russian]
6. Кирышченков П.А. Тромбофилии в акушерстве: правда и вымысел. Рациональный подход к интерпретации рисков тромбоза. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. StatusPraesens. – 2016. – С. 41–47. / Kirjushchenkov P.A. Trombofilii v akusherstve: pravda i vymysel. Ratsional'nyj podkhod k interpretatsii riskov tromboza. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak. StatusPraesens. 2016; 41–47. [in Russian]

Сведения об авторах:

Шостак Дарья Петровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Балтийский федеральный университет им. И.Канта, Региональный перинатальный центр г. Калининграда, Калининград

Пашов Александр Иванович – д.м.н., профессор, Балтийский федеральный университет им. И.Канта, Региональный перинатальный центр г. Калининграда, Калининград

Стуров Виктор Геннадьевич – д.м.н., профессор, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Институт медицины и психологии В.Зельмана, Новосибирск

Шостак Ирина Анатольевна – заведующая отделением оперативной гинекологии Регионального перинатального центра г. Калининград, Калининград