

# Отслойка хориона/плаценты: дифференциальный клинический подход с учетом индивидуальной генетической особенности пациентки

Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В работе представлены обзорные данные и результаты собственных исследований относительно причин возникновения и способов коррекции отслоек хориона/плаценты с учетом генетических особенностей системы гемостаза пациентки.

**Цель исследования:** определить наличие ассоциации мутаций генов системы гемостаза FGB, FII, FV с возникновением отслойки плаценты, случаями антенатальной гибели плода и мертворождениями.

**Материалы и методы.** Для исследований были отобраны 65 женщин, которые имели в анамнезе один или несколько эпизодов отслойки хориона/плаценты, мертворождения или антенатальную гибель плода. В качестве группы сравнения выступила 721 женщина с одним или несколькими эпизодами СА/замершей беременности в I триместре (без отслоек в анамнезе). **Результаты исследований.** Согласно полученным нами данным риск отслойки плаценты в конце II и III триместрах повышен в 12,7 раза (OR=12,697) в случае наличия генотипа A/A 455 FGB. Отмечено наличие высокой частоты комбинаций патологических генотипов FGB G/A + FV G/A, FGB G/A+T/T MTHFR, FGB G/A+FV G/A.

**Ключевые слова:** отслойка плаценты/хориона, генетические особенности плаценты, антенатальная гибель плода.

Отслойка хориона в I триместре беременности считается прямым показателем угрозы прерывания беременности. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является переходом хронической формы недостаточности маточно-плацентарного кровообращения (чаще всего являющегося следствием ретрохориальной гематомы, образовавшейся в I триместре) в острую с определенной клинической симптоматикой [1]. Частота встречаемости ПОНРП в среднем составляет 0,5% от всех беременностей [2]. Однако по данным гистологических исследований пла-

центы после родов данная патология встречается гораздо чаще: до 2,1–3,8% всех родов [3]. Уровень материнской смертности в связи с отслойкой плаценты в среднем равен 3%; при осложнении отслойки плаценты массивной кровопотерей составляет 20–30%, а при отслойке предлежащей плаценты, осложненной коагулопатическим кровотечением, достигает 50%; перинатальная смертность – более 50%. По данным литературы, такая патология увеличивает перинатальную смертность в 14 раз [3–5.]

Часто выделить основную причину этого угрожающего состояния невозможно. Выделяют следующие возможные причины отслойки хориона/плаценты: сосудистая (васкулопатия, ангиопатия плацентарного ложа, поверхностная инвазия цитотрофобласта в неполноценный эндометрий), гемостатическая (тромбофилия), механическая (травма, акушерские осложнения и манипуляции), стрессы (под их влиянием существенно увеличивается тонус матки, что приводит к угрозе выкидыша); высокое артериальное давление; многоплодная беременность; большое количество выкуриваемых сигарет, алкоголизм или употребление наркотиков; инфекционные заболевания половой сферы. В прошлом причинами отслойки плаценты считались недостаточность фоллиевой кислоты, короткая пуповина и синдром нижней полой вены. Дальнейшие исследования свидетельствуют, что эти факторы не являются причинами отслойки плаценты [3].

Рецидив отслойки плаценты очень высок. Частота этих случаев колеблется от 5% до 17%. Если у пациентки была отслойка плаценты во время 2 беременностей, то возможность рецидива составляет 25%.

Разнообразие патологических ветвей развития преждевременной отслойки хориона/плаценты обуславливает необходимость дифференциального подхода к диагностике и лечению беременных с этой патологией [1].

Таблица 1

Краткая клиническая и лабораторная характеристика различных типов отслоек хориона/плаценты

Степень тяжести	Клиническая характеристика	Лабораторные показатели	Доля в структуре патологии
1-я	Небольшое вагинальное кровотечение и небольшая возбудимость матки. Артериальное давление матери в норме. Сердцебиение плода в норме.	Уровень фибриногена в норме	40%
2-я	Наружное маточное кровотечение средне-умеренное. Матка возбудима и могут присутствовать тетанические сокращения. Артериальное давление у матери в норме, но пульс может учащаться и может возникать дефицит объема крови при изменении положения. Сердцебиение плода свидетельствует о наличии эмбрионального дистресса	Уровень фибриногена обычно снижается до 150-250 мг/%	45%
3-я	Кровотечение от умеренного до тяжелого, но может быть скрытым*. Матка в выраженном гипертонусе и болезненна. У матери часто возникает гипотония, диагностируется смерть плода	Уровень фибриногена менее 150 мг/%. Могут присутствовать другие коагуляционные нарушения	15%

Поскольку непредвиденный характер возникновения отслойки хориона/плаценты не позволяет проводить контролируемые исследования для определения оптимальной тактики ведения пациенток, профилактические и лечебные мероприятия касательно данной группы пациенток остаются эмпирическими [6].

### Краткая клиническая и лабораторная характеристика различных типов отслоек хориона/плаценты

Отслойка хориона/плаценты может быть разделена на 3 степени тяжести, которые коррелирует с клиническими или лабораторными исследованиями (табл. 1).

Наиболее специфичным методом диагностики ретрохориальных гематом, отслойки хориона/плаценты является ультразвуковое исследование (УЗИ). На заре внедрения УЗИ в акушерскую практику выявлялось только 2% отслойки плаценты. Улучшения ультразвуковой аппаратуры в последние годы привело к увеличению этого показателя до 50%. УЗИ может выявить 3 месторасположения отслойки плаценты: субхорионическое (между плацентой и оболочками), ретроплацентарное (между плацентой и миометриумом) и прелплацентарное (между плацентой и амниотической жидкостью). Гематомы (обнаруженные с помощью ультразвука на ранних стадиях вагинального кровотечения и боли) обычно имеют гиперэхогенную или изоэхогенную структуру по сравнению с плацентой. Как только гематома разрешится – она становится гипоэхогенной в течение недели или двух. Из-за изменяющегося характера гематомы ее интерпретируют как маточную миому, дополнительную плацентарную долю, хориоангиому или как пузырьный занос.

Также для подтверждения диагноза должны быть проведены исследования гемоглобина, гематокрита, коагуляционные исследования (фибриноген, количество тромбоцитов, продукты дегидратации фибрина, протромбиновое время (PT), частичное тромбопластиновое время (PTT)). Необходимо также проведение теста на формирование сгустка. Этот тест дает информацию до того, как будут получены лабораторные данные о нарушении коагуляции. Если сгусток не образуется в течение 6 мин или образуется и рассасывается в течение 30 мин, то вероятнее всего присутствует дефект коагуляции и уровень фибриногена меньше чем 150 мг%.

### Прогнозирование исходов преждевременной отслойки хориона/плаценты

Определение расположения и степень отслойки плаценты с помощью УЗИ имеет особое клиническое значение. Ретроплацентарные гематомы чаще вызывают смерть плода, чем субхорионические кровотечения. Размеры кровотечения также влияют на состояние плода. В результате ретроплацентарного кровотечения смертность составляет 50%, субхорионическое кровотечение вызывает смерть плода лишь в 10% случаев.

Гестационный срок является очень важным фактором для прогноза исхода отслойки плаценты. Если пациентки поступают до 20 нед беременности, то у 82% могут произойти роды в срок, несмотря на имевшийся факт отслойки плаценты. Если отслойка плаценты происходит позже 20 нед, то только в 27% роды происходят в срок.

Немногочисленные наблюдения в украинской популяции показали, что если гибель эмбриона (плода) не наступает вследствие отслойки хориона, то 21% беременностей имеют осложнения в виде плацентарной недостаточности, преждевременные роды – в 5%, преэклампсия – в 10%, дистресс-синдром у новорожденного – 25%, задержка развития плода – 3%. [7].

### Протоколы лечения предварительной отслойки хориона/плаценты

Пациенткам со зрелым плодом, которым установлен ди-

агноз отслойки плаценты 1-й степени тяжести (см. табл. 1), необходимы обследования для определения степени возможного компромисса между матерью и плодом. Если плод зрелый, то должна быть выполнена индукция родов пока мать и плод находятся в стабильном состоянии.

Сложнее ситуация, когда плод еще недоношен. Часто почечный круг устанавливается, когда небольшие отслойки плаценты стимулируют маточную возбудимость, что приводит к дальнейшему отделению плаценты до тех пор, пока опасность для плода станет очевидной.

Необходимо одновременно проводить мероприятия, направленные на борьбу с кровопотерей, шоком, а также по восполнению факторов, которые повышают свертываемость крови.

При терапии отслойки плаценты применяются следующие препараты: медикаменты, расслабляющие матку (токолитическая терапия (сульфат магния, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы синтеза NO,  $\beta_2$ -миметики и др.)); спазмолитики (папаверин, но-шпа, сернокислая магнезия, метацин и т.д.); кровоостанавливающие средства (аскорбиновая кислота, викасол, дицинон, ЭАКК, ПАМБА); терапия, направленная на борьбу с анемией (препараты железа). В обязательном порядке следует проводить терапию сопутствующих заболеваний и осложнений.

Однако эффект от применения медикаментозной и немедикаментозной терапии (постельный режим) в рандомизованных мультицентровых исследованиях не доказан [8].

**Цель исследования:** определить наличие ассоциации мутаций генов системы гемостаза FGB, FII, FV с возникновением отслойки плаценты, случаями антенатальной гибели плода и мертворождениями.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследований были отобраны 65 женщин, которые имели в анамнезе один или несколько эпизодов отслоения хориона/плаценты, мертворождения или антенатальную гибель плода. Средний возраст женщин составил  $28 \pm 2$  года.

В качестве группы сравнения выступила 721 женщина с одним или несколькими эпизодами СА/замершей беременности в I триместре (без отслоек в анамнезе). Средний возраст женщин составил  $30 \pm 2$  года.

В данных группах проведено исследование по определению однонуклеотидных замен в генах (FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A).

Исследования проводили методом аллель-специфической ПЦР и рестрикционного анализа с детекцией в 2% агарозном геле.

Статистическую достоверность отличий выборок определяли методом углового превращения Фишера. Отношение шансов (OR) развития патологического состояния оценивали при 95% доверительном интервале.

Общепопуляционные частоты мутаций генов FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A взяты по данным исследования в Западном регионе Украины [9] и Европы [10].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что генотип FGB A/A 455 (гомозигота по мутантному аллелю) достоверно ( $p < 0,01$ ) в 4,66 раза чаще встречается при отслойке хориона/плаценты в сравнении с группой невынашивания беременности (табл. 2).

А частота мутантного аллеля А (генотипы G/A+A/A) в 3,6 раза выше в сравнении с общепопуляционной частотой (77,78% против 21,7%).

Генотип FV G/A достоверно в 4,92 чаще встречается в группе отслоек, антенатальной гибели плода, чем при невы-

Частота генотипов FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A в исследуемой группе и группе сравнения

Генотип	Исследуемая группа	Группа сравнения
FII G/A	8,47%	5,8%
FV G/A	8,47%	1,95%
FGB A/A	44,45%	9,53%
MTHFR T/T	12,51%	10,75%

Ассоциация действия кровоостанавливающих препаратов с мутациями системы коагуляции и фибринолиза

Препарат	Действие	Ассоциация с мутациями системы коагуляции и фибринолиза
Аминокaproновая кислота (ЕАКК)	Блокирование активаторов плазминогена*	PAI-I 5G6754G – повышение активности ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.
Аминометилбензойная кислота (ПАМБА)	Блокирование активаторов плазминогена*	PAI-I 5G6754G – повышение активности ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.
Менадион (Викасол)	Стимулирует образование протромбина*	Мутация G20210A в гене протромбина – повышенные в полтора-два раза количества химически нормального протромбина.
Дицинон	Активирует образование тканевого тромбoplastина – превращение протромбина в тромбин*	Мутация G20210A в гене протромбина – повышенные в полтора-два раза количества химически нормального протромбина.

Примечание. \*Механизм действия приведен согласно информации, указанной в официальных инструкциях к препаратам.

нашивании беременности в I триместре беременности.

При этом риск отслойки плаценты в конце II и III триместра повышен в 7,6 раза (OR=7,6) при наличии генотипа A/A 455 FGB в сравнении с группой женщин с невынашиванием беременности I триместра и в 12,7 раза больше (OR=12,697) в сравнении с общепопуляционными данными.

Особенностью IV группы является комбинация патологических генотипов в значительной доле случаев (53%). А именно: мутации FII и T/T MTHFR; FGB G/A + FV G/A, FGB G/A+T/T MTHFR. В одном из случаев при комбинации генотипов FGB A/A + FV G/A у пациентки случился инфаркт плаценты на 35-й неделе беременности.

Считается, что уровень фибриногена при подозрении на отслойку хориона/плаценты или наличии ретрохориальных гематом является лишь диагностическим признаком нарушения коагуляции. Однако имеются предположения, что в части случаев именно низкий уровень фибриногена и является первопричиной возникновения данных осложнений.

В пользу этого свидетельствуют исследования Iwaki Такауки и соавторов (2002) [11]. Так, группа ученых создала модель нарушения маточно-плацентарного гемостатического баланса с помощью использования мышей с искусственно созданной генетической моделью афибриногемии. В ходе их исследования было показано, что дефицит фибриногена приводил к нарушению стабильности фибриноидных слоев маточно-плацентарного взаимодействия и развитию отслоек хориона, которые приводят к самопроизвольным абортam и материнской смерти.

Подобное состояние может наблюдаться у женщин с делецией гена одного из доменов фибриногена FGG, которая в гомозиготном состоянии также приводит к афибриногемии [12].

Однако, по нашему мнению, не исключается и другая – прямо противоположная картина. Так, существуют мутации гена фибриногена, которые усиливают продукцию белка (например, FGB G455A), что по классической схеме коагуляции является фактором риска повышенного тромбообразования. Одним из возможных путей развития ситуации возможно является гиперфибриногемия (т.е. повышение коагуляционных способностей крови, гиперкоагуляция) с последующим развитием гипофибриногемии (снижение

коагуляционных способностей крови, гипокоагуляция) (по аналогии с фазами развития ДВС-синдрома). Аналогичный эффект, возможно, имеют и другие распространенные виды наследственной склонности к гиперкоагуляции: например, мутации в генах II и V факторов свертываемости крови.

Таким образом, считаем целесообразным включать в стандартное обследование при подготовке к беременности (в крайнем случае, в первые недели беременности) обследования на распространенные наследственные факторы тромбофилии, а именно: мутации генов FGB, FII, FV. Такая стратегия позволит заранее, на первых неделях беременности применить профилактические меры для предотвращения осложнений беременности, и потери плода (например, прием низкомолекулярных гепаринов с первых недель беременности). Назначение препарата производят после определения соотношения таких показателей, как РКМФ и D-dimer. Показанием для применения НМГ при этом являются повышенные значения данных параметров. В начале терапии, как правило, выбирают препарат со средним или низким соотношением антиХа:антиIIa. Если в ходе терапии (с обязательным контролем каждые 7–10 дней) значения D-dimer снижается, а РКМФ остается высоким, то необходимо заменить препарат на другой, с большим показателем соотношения антиХа:антиIIa с отменой за сутки до родоразрешения. При этом лечение необходимо проводить под контролем гематолога. Особую группу риска в этом случае составляют пациентки с уже имеющимися в анамнезе случаями отслоек хориона/плаценты.

Такое обследование не будет лишним также и при уже случившемся факте отслойки хориона/плаценты, поскольку некоторые кровоостанавливающие препараты, применяющиеся при данном виде патологии имеют аналогичный вышеуказанным мутациям эффект, что может спровоцировать неадекватную реакцию в случае наличия мутантных вариантов генов факторов системы коагуляции и фибринолиза (табл. 3).

Следует отметить, что на протяжении многих лет беременным с угрозой СА, сопровождающейся кровянистыми выделениями (обычно как следствие ретрохориальной гематомы), часто симптоматически назначают гемостатические препараты. При этом в абсолютном большинстве случаев не учитывается наличие/отсутствие генетической склонности к тромбофилии.

## ВЫВОДЫ

Роль наследственных факторов нарушения коагуляции (как в сторону гиперкоагуляции, так и гипокоагуляции) и фибринолиза при отслойках хориона/плаценты пока досконально не изучена, что не позволяет на данном этапе создавать клинические протоколы терапии такой патологии с включением в них генетического тестирования.

При этом создание протоколов профилактической и лечеб-

ной терапии следует осуществлять с учетом существования индивидуального комбинированного риска каждой пациентки (постоянного/тромбофилия, ожирение, курение и др./, акушерского и транзиторного /системная инфекция, иммобилизация, хирургические вмешательства во время беременности и т.д.).

Однако это все еще остается перспективным направлением, которое в дальнейшем может помочь предотвратить большой процент случаев данной патологии.

**Відшарування хоріона / плаценти: диференційний клінічний підхід з урахуванням індивідуальної генетичної особливості пацієнтки**  
**М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй**

У роботі представлені оглядові дані та результати власних досліджень щодо причин виникнення та способів корекції відшарувань хоріона / плаценти з урахуванням генетичних особливостей системи гемостазу пацієнтки.

**Мета дослідження.** Визначити наявність асоціації мутацій генів системи гемостазу FGB, FII, FV з виникненням відшарування плаценти, випадками антенатальної загибелі плода і мертвородження.

**Матеріали та методи.** Для досліджень були відібрані 65 жінок, які мали в анамнезі один або кілька епізодів відшарування хоріона / плаценти, мертвородження або антенатальну загибель плода. В якості групи порівняння виступила 721 жінка з одним або декількома епізодами СА / завмерлої вагітності в I триместрі (без відшарувань в анамнезі).

**Результати досліджень.** Згідно з отриманими нами даними ризик відшарування плаценти наприкінці II та III триместрів підвищений в 12,7 разу (OR=12,697) за наявності генотипу A/A 455 FGB. Відзначено наявність високої частоти комбінацій патологічних генотипів FGB G/A + FV G/A, FGB G/A + T/T MTHFR, FGB G/A + FV G/A.

**Ключові слова:** відшарування плаценти/хоріона, генетичні особливості пацієнтки, антенатальна загибель плода.

**Chorionic detachment/placenta: differential clinical approach taking into account individual genetic features of the patient**  
**N.P. Veropotvelyan, J.S. Pogulyay**

The article presents the survey data and the results of their own research on the causes and ways of correction detachments chorionic / placenta considering the genetic characteristics of the hemostatic system of the patient.

**Goal of the study.** To determine the presence of gene mutations Association hemostatic system FGB, FII, FV with the occurrence of placental abruption, cases of fetal death and stillbirth.

**Materials and methods.** To study were taken 65 women who had a history of one or more episodes of detachment chorionic / placenta, stillbirth or fetal death. As a comparison group were 721 women with one or more episodes of CA / missed abortion in the I trimester (without detachments in history).

**The results of research.** According to our data the risk of placental abruption at the end of II and III trimester increased 12.7 times (OR=12,697) in case of genotype A/A 455 FGB. Otmecheno presence of high frequency combinations pathological genotypes FGB G/A + FV G/A, FGB G/A + T/T MTHFR, FGB G/A + FV G/A.

**Keywords:** placental abruption/chorionic genetic features of the patient antenatal fetal death.

## Сведения об авторах

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Погуляй Юлия Сергеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сміх З.В. Клініко-параклінічні аспекти вагітності, яка була ускладнена ретрохоріальною гематомою у I триместрі гестації/ З.В. Сміх, В.І. Пирогова // Здоровье женщины № 8 (94). – 2014. – С. 82–84.
- Отслойка плаценты преждевременная / В кн.: 200 болезней от А до Я. Справочник-путеводитель практического врача / Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – С. 637–639.
- Проект клинического протокола. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- Серов В.Н., Маркин С.А. Акушерские кровотечения. Отслойка плаценты. Предлежание плаценты. Глава XI / В кн.: Критические состояния в акушерстве. – М., 2003, 704 с. – С. 521–528.
- Кровотечения в акушерской практике. Глава 53 / В кн.: Акушерство. Национальное руководство. / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: «ГЕОТАР Медиа». – 2009. – С. 69–685.
- Кирющенко П.А. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности/ П.А. Кирющенко // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 12–15.
- Геник Н.І. Перебіг вагітності із відшаруванням хоріона та плаценти у різні терміни гестації/ Н.І. Геник, Н.В. Литвин, Н.М. Кінаш // Гавричеський медико-біологічний вестник, 2012, № 2. – Т. 15. – С. 48–50.

- Римарчук М.І. Патогенетичні аспекти передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, окремі генетичні маркери діагностики та прогнозування розвитку гестаційних ускладнень (огляд літератури)/ М.І. Римарчук, О.М. Макаруч // Здоровье женщины, № 10: 96/2014. – С. 50–52.
- Макух Г.В. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук. Мутації, що ускладнюються як генетичний тягар: частота, фенотипові асоціації, діагностика. – К., 2012.
- Humphries S.E. European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G-455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. Evidence for gender-

- genotype-environment interaction /Humphries SE, Ye S, Talmud P, Bara L, Wilhelmsen L, Tired L// Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1995 Jan;15 (1):96–104.
- Takayuki I. Fibrinogen Stabilizes Placental-Maternal Attachment During Embryonic Development in the Mouse/ Takayuki Iwaki, Mayra J. Sandoval-Cooper, Melissa Paiva, Takao Kobayashi, Victoria A. Ploplis, and Francis J. Castellino Am J Pathol. Mar 2002; 160 (3): 1021–1034.doi: 10.1016/S0002-9440(10)64923-1PMCID: PMC1867160
- Asahina T. Studies on the role of adhesive proteins in maintaining pregnancy/ Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Itoh M, Yamashita M, Inamoto Y, Terao T// Horm Res. 1998, 50:37–45 [PubMed].

Статья поступила в редакцию 10.12.2015