

УДК 618. 2-06:616.151.5-084

© В. И. Линников, 2012.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ ДЛЯ ВЫРАБОТКИ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. И. Линников*Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. – профессор А. А. Зелинский), Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса.*

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETECTION OF THROMBOPHILIA TO THE DEVELOPMENT OF MODERN APPROACHES TO THE PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN OBSTETRIC PRACTICE

V. I. Linnikov

SUMMARY

Article is devoted to the actual theme – prevention thromboembolic complications in obstetrics. Clarifies the modern views on the problems of etiology, pathogenesis and prevention. The algorithm survey of patients with venous thromboembolism in anamnesis of acquired (AFS) and genetic forms of thrombophilia. Established that the most unfavorable regarding thromboembolic complications is multihenni and homozygous forms of thrombophilia. Preventive use of LMH Flenox™ in pregravidar preparation show 100% efficiency in preventing recurrence of thromboembolic complications.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЯВЛЕННЯ ТРОМБОФІЛІЇ ДЛЯ РОЗРОБКИ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ПО ПРОФІЛАКТИЦІ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

В. І. Лінніков

РЕЗЮМЕ

Стаття присвячена актуальній темі – профілактиці тромбоемболічних ускладнень в акушерстві. Висвітлено сучасні погляди на проблеми етіології, патогенезу та профілактики. Представлено алгоритм обстеження пацієнток з венозним тромбоемболізмом в анамнезі на набуту (антифосфоліпідний синдром) та генетичні форми тромбофілії. Встановлено, що найбільш несприятливими щодо тромбоемболічних ускладнень є мультигенні та гомозиготні форми тромбофілії. Профілактичне застосування низькомолекулярного гепарину фленоксу™ при прегравідарній підготовці в 100% випадків запобігає рецидивам тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: тромбоемболічні ускладнення, тромбофілія, вагітність, низькомолекулярний гепарин фленокс™.

Венозные тромбоемболии (ВТЭ) – одна из основных причин заболеваемости и материнской смертности в мире [4]. Частота тромбоемболических осложнений во время беременности составляет 2-5 на 1000 родов, что в 5-6 раз больше, чем в общей популяции [3]. Вероятно, истинная частота тромбоемболических осложнений, связанных с беременностью, еще больше, так как тромбозы глубоких вен (ТГВ) в 38% случаев, а тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) – в 22,0% случаев развивается уже после выписки из стационара [7]. Часто ВТЭ развиваются внезапно при отсутствии дополнительных факторов риска. При массивной ТЭЛА, как правило, не бывает времени, чтобы установить диагноз и начать лечение. Поэтому тромбоемболические осложнения традиционно относятся к непредотвратимым причинам материнской смертности. Повышенное внимание к проблеме тромбоемболических осложнений связано еще и с

их тяжелыми отдаленными последствиями: пост-тромбофлебитическим синдромом и хронической легочной гипертензией. У 85,0% женщин после перенесенного во время беременности ТВГ развивается хотя бы один признак посттромбофлебитического синдрома, а у 4,0% формируются трофические язвы. Кроме того, посттромбофлебитический синдром намного чаще развивается, если тромбозы проявились во время беременности (80,0% случаев) по сравнению с общей популяцией (30,0-35,0% случаев) [6].

Большой прогресс в понимании этиологии возникновения ВТЭ был достигнут после открытия и изучения генетических и приобретенных форм тромбофилии. Как известно, причина развития тромбозов заключается в нарушении баланса между тромбогенными факторами и защитными реакциями. Тромбогенные факторы при беременности представлены классической триадой Вирхова: замедление скорости

кровотока; активация факторов свертывания крови, гиперагрегация тромбоцитов; повреждение стенки сосудов. В течение беременности наблюдаются прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, фибриногена), снижение активности к активированному протейну С и снижение уровня протейна S на 40% [2].

Гиперкоагуляция при беременности, с одной стороны, предотвращает повышенную кровопотерю в родах, а с другой – при определенных неблагоприятных условиях она может способствовать развитию тромботических осложнений.

Механизмы, инициирующие развитие тромбозов, можно условно разделить на генетически обусловленные и приобретенные тромбофилии. В число первых входят генетические мутации факторов свертывания и генетически обусловленные дефициты ингибиторов свертывания крови: мутация *FV Leiden*, мутация протромбина, полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*), дефициты АТ III, протейна С и S.

Цель работы состояла в определении роли генетических и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе ВТЭ при беременности и оценке, а также эффективности профилактики рецидива ВТЭ во время беременности и акушерских осложнений у пациенток с тромбофилией с применением низкомолекулярного гепарина (НМГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе нами было обследовано 66 пациенток с ВТЭ за период 2010-2011 гг. Обследованные были разделены на две группы: первая группа (n=28) – обследование и прегравидарная подготовка проводились на этапе планирования беременности. Вторая группа (n=38) – обследование и терапия проводились, начиная с I, II, III триместров беременности, по мере обращения в клинику беременных с развившимися осложнениями.

Контрольную группу составили 38 здоровых беременных. Все участники исследования были обследованы на генетические тромбофилии и антифосфолипидные антитела (АФА) типа волчаночного антикоагулянта.

В исследование было включено 35 (53,0%) пациенток с ТВГ, 31 (47,0%) пациентка с тромбозами редких локализаций (селезеночной, яичниковой, тазовых, вен сетчатки, верхних конечностей). Основными провоцирующими факторами были прием оральных контрацептивов (15,6%), оперативные вмешательства (12,4%), септические осложнения (2,5%), ранее перенесенные тромбозы (24,7%).

У 56,7% пациенток был выявлен отягощенный анамнез по тромботическим осложнениям у кровных родственников ($p < 0,001$ по сравнению с 11,6% в контрольной группе). У 36 повторнородящих из группы обследуемых была выявлена достоверно более высокая частота акушерских осложнений в анамнезе

по сравнению с контрольной группой (69,4% против 17,4%; $p < 0,001$), в частности, синдром потери плода, акушерские осложнения сосудистого генеза (гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), фетоплацентарная недостаточность (ФПН), синдром задержки развития плода (СЗРП), антенатальная гибель плода (48,5% против 12,4%; $p < 0,005$).

Обследование включало выявление методом полимеразной цепной реакции мутаций в гене фактора V (*FV Leiden*) и в гене протромбина *G20210A*, а также полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1 4G/5G*), в гене гликопротеина *Ia u IIIa* и в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR C677T*). Динамическое гемостазиологическое исследование крови проводилось по 12 параметрам (ПТИ, АЧТВ, ТВ, МНО, концентрация фибриногена, содержание АТ III и протейна С, АФА типа волчаночного антикоагулянта, тест коррекции коагуляционного времени, рептилазное время). Диагностика тромбофилического состояния крови включала выявление растворимых комплексов мономеров фибрина, определение молекулярных маркеров тромбофилии – полимеризации фибрина (D-димер), фрагментов тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагментов тромбина (F1+2). Агрегационную активность тромбоцитов определяли по результатам исследования индуцированной агрегации с АДФ (2 и 0,2 мкМ), содержание гомоцистеина в плазме крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclon (США). Подбор дозы НМГ и контроль гепаринотерапии проводили путем определения анти-Ха активности в плазме крови на автоматическом коагулометрическом анализаторе АСИ 200.

При прегравидарной подготовке пациентки получали ацетилсалициловую кислоту 50-100 мг (аспекард, тромбо-асс), фолиевую кислоту до 5 мг/сут., витамины группы В, эндометрин, антиоксиданты: витамин Е, омега-3, эпадол; гирудотерапию при обнаружении полиморфизма гена *PAI-1 4G/5G*, начиная с фертильного цикла – НМГ эноксапарин натрия фленокс™ при повышенных маркерах тромбофилии. Эноксапарин натрия фленокс™ (Фармак, Украина) – один из наиболее активных НМГ с высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости крови (тромбокиназы) и низкой активностью в отношении фактора Па (тромбина). Он ингибирует тромбокиназу и инактивирует тромбин. По международному стандарту НМГ 1 мг фленокса™ содержит 100 анти-Ха-единиц. При подкожном введении фленокс™ быстро и практически полностью всасывается, не проникает к плоду, не влияет на время кровотечения и время свертываемости, агрегацию тромбоцитов. Анти-тромботическая активность сохраняется в течение 24 часов после однократного подкожного введения. Минимальная профилактическая доза составляет 40 мг/сут., максимальная – 80-100 мг/сут. [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 61 (92,3%) пациентки была выявлена тромбофилия, в том числе гетерозиготная мутация *FV Leiden* (27,8%), гетерозиготная мутация протромбина *G20210A* (13,1%), гомозиготная (10,3%) и гетерозиготная мутация *MTHFR* (49,2%), гипергомоцистеинемия (47,5%); полиморфизм гена *PAI-1 4G/5G* составил 67,2%. У 52,1% пациенток обнаружен антифосфолипидный синдром (АФС) ($p < 0,01$ по сравнению с кон-

тролем). Мультигенные формы тромбофилии составили 82,0% случаев, а комбинированные с АФС – 39,5%. В контрольной группе тромбофилии были выявлены в 13,2% случаев, АФА не обнаружены, в 95,0% случаев отсутствовали гомозиготные и мультигенные формы ($p < 0,05$) (табл. 1). Установление патогенетической причины тромбоза служит важным ориентиром для разработки дальнейшей тактики ведения пациентов с ВТЭ во время беременности.

Таблица 1

Частота выявления полиморфизмов генов, выявленных у пациентов с ВТЭ и тромбофилией

Гены	Пациентки с тромбофилией, n=61	Контрольная группа, n=38
<i>FVLeiden</i>	17 (27,8%)*	1 (2,8%)
<i>MTHFR</i>	30 (49,2%)*	13 (37,1%)
<i>Protr.</i>	8 (13,1%)*	2 (5,7%)
<i>PAI-1</i>	41 (67,2%)*	10 (28,5%)
<i>GP11a</i>	20 (32,8%)	10 (26,3%)
<i>FVL+PAI</i>	8(13,1%)*	0
<i>FVL+MTHFR</i>	6 (9,8%)*	1 (2,3%)
<i>MTHFR+PAI</i>	24 (39,3%)*	3 (7,8%)
<i>MTHFR+Protr.</i>	14 (22,9%)*	4(10,5%)
<i>MTHFR+GP11a</i>	16 (26,2%)*	2 (5,3%)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

По нашим данным, нарушения в системе гемостаза развивались с I триместра беременности. При исследовании системы гемостаза с ранних сроков беременности были выявлены маркеры повышенного внутрисосудистого свертывания крови и агрегационной активности тромбоцитов.

Средняя концентрация D-димера в I триместре беременности у первой группы пациенток составила ($320,8 \pm 35,0$) нг/мл, а у второй группы – ($760,6 \pm 48,4$) нг/мл, что значительно превышает нормальные показатели – 50 нг/мл.

При исследовании агрегационной активности тромбоцитов до начала проведения антиагрегантной и антиоксидантной терапии показатели степени индуцируемой агрегации тромбоцитов с АДФ (2 и 0,2 мкМ) значительно превышали нормальные параметры – ($42,6 \pm 2,6\%$) и ($54,4 \pm 4,6\%$) и составили ($103,7 \pm 2,6\%$) и ($123,3 \pm 4,7\%$) соответственно.

Длительность применения и доза НМГ фленоксаTM подбирались индивидуально в зависимости от массы тела пациентки, клинической картины и темпа нормализации показателей системы гемостаза, а также под контролем анти-Ха активности препарата в крови.

Средняя продолжительность применения фленоксаTM в I триместре беременности в первой группе составила ($59,43 \pm 5,46$) дней, во II триместре – ($65,43 \pm 4,53$) дней и в III триместре – ($79,56 \pm 5,32$) дней. Во второй группе беременных профилактическую, а у пациентов с развившимися тромбозами

лечебную терапию НМГ фленоксомTM начинали в момент обращения, продолжая на протяжении всей беременности и 2-3 недель послеродового периода с переходом на прием непрямого антикоагулянта варфарина в течение 1 месяца под контролем МНО.

Патогенетически обоснованная, с нашей точки зрения, дифференцированная протитромботическая профилактика с использованием в качестве базисного препарата НМГ фленоксаTM и дополнительно антиоксидантов, витаминов и полиненасыщенных жирных кислот еще на этапе прегравидарной подготовки и в течение всего гестационного процесса позволила предотвратить рецидивы ВТЭ.

В первой группе пациенток беременность закончилась рождением живого доношенного ребенка в 100,0% случаев. Были отмечены только легкие акушерские осложнения – нефропатия легкой степени, начальные формы ФПН (23,0%). Во второй группе терапия оказалась не столь эффективной: были отмечены случаи тяжелых и среднетяжелых акушерских осложнений – гестозы, СЗРП I-III степени, выраженные нарушения плодового кровотока (38,9%), в связи с чем возникала необходимость в досрочном родоразрешении (24,6%). Наблюдалось рождение недоношенных, гипотрофичных детей с низкой оценкой по шкале Апгар ($p < 0,05$ для всех сравнений между первой и второй группой).

Таким образом, приобретенная (АФС) и генетические тромбофилии выявляются у большинства пациенток с ВТЭ, связанными с родами.

ВЫВОДЫ

1. С современных позиций, диагноз «тромбоз», за которым может скрываться целый ряд аномалий системы гемостаза, не способен полностью удовлетворить клинициста. Диагноз тромбоза подобен диагнозу анемии, когда помимо характерных клинических симптомов, для врача важны результаты лабораторных и инструментальных исследований с целью определения причины анемии и назначения патогенетически обоснованного лечения. Приобретенная (АФС) и генетические тромбофилии выявляются у большинства пациенток с ВТЭ, связанными с беременностью и родами. Наиболее неблагоприятно в отношении тромбоэмболических осложнений у беременных является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС, а также наличие гомозиготных форм тромбофилии.

2. Профилактическое применение НМГ при прегравидарной подготовке и в течение всей гестации позволяет в 100% случаев предотвратить повторные тромботические и тяжелые акушерские осложнения. Препаратом выбора у пациенток с тромбофилией и ВТЭ в анамнезе является НМГ фленокс™. Эффективность НМГ связана с влиянием на систему свертывания крови, противовоспалительными и эндотелиопротективными свойствами, со способностью подавлять активность системы комплемента, что обеспечивает нормальное течение процессов имплантации и плацентации, т.е. периода, который определяет дальнейшее течение беременности и риск поздних акушерских осложнений [1]. У всех пациенток с тромбозами или акушерскими осложнениями во время беременности или в анамнезе (как личном, так и семейном) необходимо проводить скрининг на АФС и наследственные формы тромбофилии.

3. Открытие генетических форм тромбофилии и АФС, изучение их роли в патогенезе тромбозов, разработка эффективной терапии и профилактики ВТЭ позволяет говорить о том, что тромбоэмболические осложнения являются предотвратимыми причинами материнской смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.
2. Bick R. L. Hemotological complications in odstetrics, pregnancy and gynecology / R. L. Bick, E. P. Frenkei, W. F. Backer // UK. – Cambridgy University press, 2006. – 604 p.
3. Brener B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brener // Thomb. Res. – 2004. Vol. – 114 (5-6). – P. 409–414.
4. Ginsberg J. S. Use antitrombotic agents during pregnancy / S. J. Ginsberg, I. Greer // Crest. – 2001. – Vol. 119. (suppl.). – P. 122–131.
5. Grever I. Low-molecular heparins for thromboprophylahis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy a systematic: review of safety and efficacy / I. Grever, C. Nelson-Percy // Biood. – 2005. – Vol. 106. – P. 401–407.
6. McColl M. D. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism / M. D. McColl, J. Elison, A. Greer // Br. J. Haematol. – 2000, Feb. – Vol. 108 (2). – P. 272–274.
7. Ray J. G. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation / J. G. Ray, W. S. Chan // Obstet. Gynecol. Surv. – 1999. – Vol. 54. – P. 265–271.