НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Н.В. Путилова

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития РФ
ул. Репина, 1, Екатеринбург, Россия, 620028

С целью выявления характерных коагулопатических изменений, обусловленных наличием генетической и/или аутоиммунной (АФС) тромбофилии и определения интегрального показателя коагуляции (ИПК), позволяющего прогнозировать тромбогенные осложнения гестации и контролировать эффективность лечебных мероприятий у этой категории больных, было обследовано 345 пациенток с диагностированной тромбофилией, составивших основную группу, и 112 условно здоровых женщин (группа контроля). Всем пациенткам проводилось исследование плазменного звена гемостаза по общепринятым тестам, характеризующим внешний и внутренний пути активации. В результате проведенного исследования была установлена высокая степень корреляции различных форм тромбофилий с определенными параметрами гемостазиограммы и сформировано решающее правило прогноза риска тромбозов и ассоциированных с ними осложнений беременности, на основании вычисления ИПК. Далее было показано, что ИПК позволяет не только проводить комплексную динамическую оценку состояния свертывающей системы у пациенток с тромбофилией, но также планировать и контролировать лечебные мероприятия, направленные на нормализацию кровообращения в системе «мать–плацента–плод».

Ключевые слова: тромбофилии, преждевременные роды

Значительным достижением медицинской науки в современный период времени явилось признание роли наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома (АФС) в развитии различных осложнений беременности: привычное невынашивание, гестозы, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного роста плода, преждевременная отслойка плаценты. Установлено, что причиной развития акушерской патологии в 70–75% случаев являются наследственные и приобретенные аномалии системы гемостаза [1–5].

Гемостаз призван поддерживать нормальное агрегатное состояние крови. Изменения в системе гемостаза могут стать причиной развития как геморрагических, так и тромботических состояний, которые возникают у пациентов с самой разнообразной патологией. Неправильно и несвоевременно диагностированная патология системы гемостаза вносит свою печальную лепту в смертность, особенно в практике акушеров-гинекологов и педиатров [5–7].

На систему гемостаза могут оказывать влияние как физиологические, так и нефизиологические (патологические) факторы. Она активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения.

Активность разных компонентов системы гемостаза может изменяться в широких пределах из-за генетических особенностей или экзогенных воздействий на организм.

Сохранение общей активности гемостаза в физиологических пределах определяется как поддержание гемостатического баланса. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [4–7].

Патологическое тромбообразование или неконтролируемое распространение процесса роста тромба приводят к нарушению кровообращения в жизненно важных органах либо к потреблению прокоагулянтов с развитием ишемии и одновременно патологического коагулопатического кровотечения. Оба эти состояния могут быть смертельно опасны для организма, их легче предотвратить, чем лечить [3–5].

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса, приводя к серьезным гестационным осложнениям [1; 2; 4].

По данным мировой литературы, беременность, являясь фактором риска тромбозов, увеличивает опасность тромбоэмболических осложнений в 10 раз по сравнению с той же возрастной группой вне беременности [1; 3; 5].

В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2.7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности составляет от 2,8 до 18,3% [2; 4; 7].

Несмотря на большой интерес к проблеме диагностики тромбофилий и профилактики тромбозов, в акушерской практике в этом вопросе остается еще много неопределенного: недостаточно изучен механизм тромбообразования на протяжении беременности у пациенток с предсуществующими дефектами гемостаза, не установлены ранние маркеры надвигающейся катастрофы, не выработана единая, унифицированная тактика противотромботической терапии.

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза является одной из самых дорогостоящих в лабораторной практике. Выполнение всех возможных тестов для уточнения характера нарушений для всех пациентов – практически недоступная задача.

В связи этим определен набор тестов, традиционно называемых скрининговыми для диагностики состояния системы гемостаза [1; 4; 6].

Скрининговые тесты на состояние внутреннего и внешнего каскада активации протромбиназы позволяют выявлять нарушения со стороны факто-

ров-субстратов, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также действие некоторых лекарственных препаратов или аутоантител.

Однако следует иметь в виду, что отражая изменения в отдельных звеньях системы гемостаза, предлагаемые тесты не характеризуют общий свертывающий потенциал крови и не могут являться предикторами тромбозов, играющих ключевую роль в развитии тяжелых акушерских осложнений.

Кроме того, поскольку в разных лабораториях при анализе гемостаза преследуются разные цели, перечень тестов, входящих в так называемый гемостатический скрининг для данной лаборатории, может отличаться от такового в других лабораториях.

Таким образом, для пациентов с тромботическими заболеваниями адекватного скрининга диагностики нарушений системы гемостаза не разработано [1; 2; 4].

Кроме того, опыт клинического обследования и лечения подобных больных указывает на необходимость определения совокупных изменений в системе гемостаза, характеризующих степень риска тромбообразования у пациентов с наследственными и приобретенными тромбофилиями, что позволит не только проводить адекватную противотромботическую терапию, но и контролировать эффективность лечения.

Цель исследования. Выявление характерных коагулопатических изменений, обусловленных наличием генетической и/или аутоиммунной (АФС) тромбофилии и определение интегрального показателя коагуляции (ИПК) отражающего суммарные изменения в системе гемостаза, позволяющего прогнозировать тромбогенные осложнения гестации у этой категории больных и контролировать эффективность лечебных мероприятий.

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели были сформированы две группы исследования: основная (n = 345), в которую вошли пациентки с диагностированной тромбофилией, и контрольная (n = 112), которую составили условно здоровые женщины.

Обе группы были сравнимы по возрасту (25 ± 2 года – основная группа и 24 ± 1,5 года – контрольная), соматическому статусу, акушерскому анамнезу.

Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии проводилось методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реально времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 с автоматическим программным обеспечением (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Лабораторная диагностика системы гемостаза осуществлялась на коагулографе серии Helena, модель Helena AC-4 (HELENA BioSciences Europe, Великобритания, регистрационное удостоверение ФС № 2006/1412)**,** использовались реагенты и расходные материалы к коагулографу серии Helena (HELENA BioSciences Europe, Великобритания, регистрационное удостоверение ФС № 2006/1411).

Для оценки состояния плазменного звена гемостаза определялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), каолиновое время (КВ), фибринолитическая активность по скорости лизиса эуглобулинов плазмы (ФА), уровень фибриногена (ФГ), международное нормализованное отношение (МНО), признаки тромбинемии – Д-Димеры и растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК).

Отбор и оценка степени информативности используемых показателей и построение модели прогноза проводилось с помощью пошагового дискриминантного анализа с использованием пакета прикладных программ «STATGRAPHIKS», «STATISTICA» и «КВАЗАР» на ПЭВМ типа IBM PC-AT.

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, в 14,5% случаев была выявлена генетическая гипергомоцистеинемия (MTHFR-C677), в 11,6% – мутация в гене фибриногена (FGB-455), в 9,3% – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), в 1,2% – мутация Лейдена (F5), в 5,5% – мутация протромбина (F2-20210), в 4,6% – мутация в гене ITGB3 (рецептора мембраны тромбоцитов). АФС был диагностирован в 26,4% случаев, сочетанные формы тромбофилий (генетические и АФС) выявлены у 27% пациенток.

С целью выявления характерных коагулопатических изменений, обусловленных наличием генетической и / или аутоиммунной (АФС) тромбофилии, всем пациенткам (основная и контрольная группы) проводилось углубленное исследование плазменного звена гемостаза, с определением основных стандартизованных параметров, отражающих состояние гемокоагуляции и наличие внутрисосудистого свертывания крови (табл.).

Анализируя результаты исследования, отмечено значимое угнетение ФА у пациенток с тромбофилией как на прегравидарном этапе (до 24,88 ± 1,10 мин., при контрольных 9,5 ± 2,5 мин.), так и при беременности (до 33,68 ± ± 1,42 мин., при норме в контроле 17,5 ± 1,5мин., $p \leq 0,001$).

Во внутреннем звене гемостаза гиперкоагуляционная направленность нарушений у пациенток с тромбофилией характеризуется достоверным укорочением основных временных параметров, как АЧТВ до 22,52 ± 0,43 сек. против 33 ± 1,8 сек. в контроле вне беременности, и до 31,28 ± 0,48 сек. против 40,6 ± 1,7 сек. контрольных во время гестации ($p \leq 0,001$), так и ТВ – до 11,40 ± 0,35 сек. против 19,3 ± 2,3 сек. в небеременном состоянии и до 11,0 ± ± 2,1 сек. против 14,09 ± 0,64сек. при беременности ($p \leq 0,05$).

КВ напротив, имеет устойчивую тенденцию к удлинению, как у небеременных пациенток с тромбофилией (до 55,99 ± 0,82 сек., при 44,0 ± 1,0 сек. в контроле), так и у беременных (до 57,83 ± 1,23 спек., при 45,9 ± 1,5 сек. контрольных при $p \leq 0,05$.

Что касается маркеров внутрисосудистого свертывания крови, то результаты проведенных исследований регистрируют достоверное повышение

как уровня РФМК в плазме крови у пациенток с тромбофилией (до 7,27 ± ± 0,37 мг% вне беременности и до 22,27 ± 0,98 мг% во время беременности, против 3,5 ± 0,5 мг% и 8 ± 3,0 мг% в контроле соответственно, $p \leq 0,01$), так и повышенное содержание Д-Димеров, являющихся одним из главных маркеров глобальной активации системы гемостаза (до 527,74 ± 9,47 нг/мл на прегравидарном этапе, при контрольных 235,5 ± 8,72 нг/мл и до 718,38 ± ± 10,44 нг/мл против 458, 7 ± 8,94 нг/мл во время беременности, $p \leq 0,001$).

Таблица

Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы у пациенток с тромбофилией (M ± м)

Показатель системы гемостаза	I подгруппа контроля (n = 34) небеременные	ID подгруппа (n = 96) небеременные	II подгруппа контроля (n = 78) беременные	IID подгруппа (n = 249) беременные
ФГ (г/л)	3,2 ± 0,9	3,71 ± 0,05	4,6 ± 0,6	4,23 ± 0,09
ФА (лизис эуглобулинов плазмы), мин.	9,5 ± 2,5	24,88 ± 1,10***	17,5 ± 1,5	33,68 ± 1,42***
АЧТВ (сек.)	33 ± 1,8	22,52 ± 0,43***	40,6 ± 1,7	31,28 ± 0,48***
ТВ (сек.)	19,3 ± 2,3	11,40 ± 0,35*	14,09 ± 0,64*	11,0 ± 2,1*
КВ (сек.)	44,0 ± 1,0	55,99 ± 0,82*	45,9 ± 1,5	57,83 ± 1,23*
РФМК (мг%)	3,5 ± 0,5	7,27 ± 0,37**	8 ± 3,0	22,27 ± 0,98**
Д-Димеры (нг/мл)	235,5 ± 8,72	527,7 ± 9,47***	458,7 ± 8,94	718,4 ± 10,44***
МНО (усл. ед.)	≥1	0,68 ± 0,02**	1	0,98 ± 0,02**

Примечание: * – показатели, достоверно отличающиеся от нормы при $p \leq 0,05$; ** – показатели, достоверно отличающиеся от нормы при $p \leq 0,01$; *** – показатели, достоверно отличающиеся от нормы при $p \leq 0,001$.

Далее мы провели корреляционный анализ между наличием тромбофилии и параметрами гемостазиограммы, с целью выявления наиболее информативных признаков, обеспечивающих достаточно точный прогноз развития тромбозов и связанных с ними гестационных осложнений (см. рис. 1).

На основании проведенных исследований установлена высокая степень корреляции различных форм тромбофилий с ФА (коэффициент корреляции 0,94), МНО (коэффициент корреляции 0,89), Д-Димерами (коэффициент корреляции 0,88) и АЧТВ (коэффициент корреляции 0,84).

Перечисленные параметры коагулограммы отражают патогенетически значимые процессы гемокоагуляции: состояние внутреннего каскада коагуляции (АЧТВ), внутреннего и внешнего механизмов образования плазминогена (время лизиса эуглобулинов плазмы), уровень тромбинемии (Д-Димеры), степень активации внешнего пути свертывания крови.

С учетом степени информативности параметров гемостазиограммы, с применением математического аппарата (множественная регрессия), нами было сформировано решающее правило прогноза риска тромбозов, на основании вычисления интегрального показателя коагуляции (ИПК), имеющего следующий вид:

$$ИПК = ФА \times К1 – МНО \times К2 + Д\text{-}Димеры \times К3 – АЧТВ \times К4 + const,$$

где К1, К2, К3, К4, const – расчетные коэффициенты.

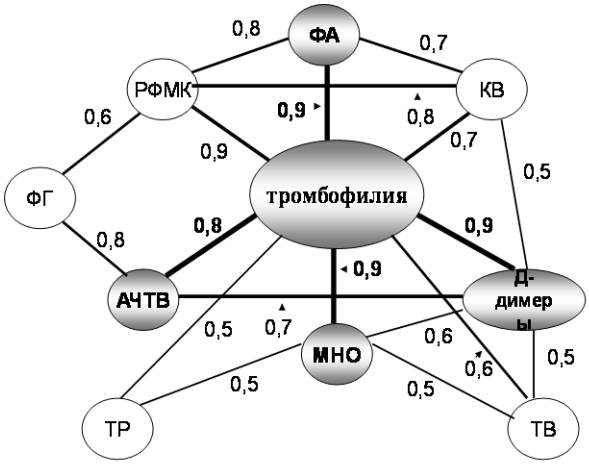

Рис. 1. **Схема корреляционных связей между параметрами гемостазиограммы и наличием тромбофилии**

Далее установлено, что при ИПК < 1 риск тромбозов оценивается как низкий, при ИПК ≥ 1 – риск тромбозов высокий.

Чувствительность метода составляет 86%, специфичность 76%, эффективность 81%.

При определении ИПК≥1, пациенткам показано проведение противотромботической терапии, начиная с прегравидарного этапа. Зачатие допускается при снижении ИПК < 1.

Во время беременности продолжается патогенетически обоснованная противотромботическая терапия при ежемесячном контроле ИПК и состояния фетоплацентарного комплекса (УЗИ с допплерометрией).

В случае роста ИПК на фоне противотромботической терапии и, как следствие, формирования субкомпенсированных форм ПН в комплекс лечения целесообразно включать методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, карбогемосорбцию), с учетом патогенетического воздействия на синдром эндогенной интоксикации, играющий ключевую роль в развитии тромбозов у пациенток с тромбофилией.

При анализе исходов беременности у пациенток с различными формами тромбофилий, пролеченных с учетом величины ИПК, отмечен высокий процент срочных родов (53,9%), за счет снижения удельного веса преждевременных (31,6%) и ранних (14,5%). Сверхранних родов у этих больных не было.

Таким образом, ИПК позволяет не только проводить комплексную динамическую оценку состояния свертывающей системы у пациенток с тромбофилией, но и прогнозировать риск развития тромбогенных осложнений гестации, планировать и контролировать лечебные мероприятия, направленные на нормализацию кровообращения в системе «мать–плацента–плод».

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.
2. *Баймурадова С.М.* Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии син-дрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Автореф. дис. … д.м.н. – М., 2007.
3. *Долгов В.В., Свирин П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М., 2005.
4. *Лапина Е.Н.* Течение беременности у женщин с наследственной тромбофилией и варикозной болезнью: Автореф. дис. …к.м.н. – СПб, 2006.
5. *Радзинский В.Е.* Руководство к практическим занятиям по акушерству. – М., 2007.
6. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Оразмурадов А.А.* Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск, 2007.
7. *Lin J., August P.* Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis // Obstet Gynecol. – 2005. – V. 105. – P. 182–192.

NEW APPROACH TO FORECASTING AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF GESTATION IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA

N.V. Putilova

The Ural Research Institute of Maternity and Child
of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation
Repin str., 1, Ekaterinburg, Russia, 620028

In order to identify specific koagulopaticheskih changes due to the presence of genetic and/or autoimmune (APS), thrombophilia and determining the integral index of coagulation (IKI) to predict trombogennyne complications of gestation, and monitor the effectiveness of therapeutic interventions in this patient was examined 345 patients with thrombophilia diagnogstirovannoy, core team, and 112 apparently healthy women (control group). All patients surveyed plasma hemostasis by conventional tests that characterize the external and internal ways of activation. The

study was set high degree of correlation of different forms of thrombophilia with certain parameters gemostaziogrammy and formed a decision rule for predicting thrombosis and associated complications of pregnancy, on the basis of computing IKI. It was further shown that the IKI can not only make a complex dynamic assessment of the coagulation system in patients with thrombophilia, but also to plan for and monitor therapeutic measures aimed at normalizing blood circulation in the «maternal–placenta–fetus».

Keywords: thrombophilia, premature birth.