



С.И. САФИУЛЛИНА, С.В. ГУБАЙДУЛЛИНА, Л.М. ШЕБИБ
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

УДК 617.576:614.14-005.6

Редкие гиперкоагуляционные осложнения вспомогательных репродуктивных технологий: тромбоз глубоких вен верхних конечностей

Сафиуллина Светлана Ильдаровна

кандидат медицинских наук, врач-гематолог консультативной поликлиники

420138, г. Казань, ул. Дубравная, д. 30, кв. 56, тел. 8-903-341-51-13, e-mail: sveta03@mail.ru

Тромбоз глубоких вен верхних конечностей встречается редко и в общей популяции связан с четко определенными факторами риска. Все чаще тромбоз глубоких вен верхних конечностей встречается во время беременности, особенно наступившей с использованием ЭКО. Представлен клинический случай развития тромбоза внутренней яремной вены у пациентки после процедуры вспомогательных репродуктивных технологий, осложненной развитием синдрома гиперстимуляции яичников.

Ключевые слова: венозный тромбоз, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.

S.I. SAFIULLINA, S.V. GUBAIDULLINA, L.M. SHEBIB

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan

Rare hypercoagulable complications of assisted reproductive techniques: deep vein thrombosis of the upper extremities

Upper extremity deep vein thrombosis (UEDVT) is uncommon and is associated with well-defined risk factors in the general population. Increasingly, UEDVTs are being reported during pregnancy, particularly those achieved with the use of assisted reproductive techniques (ART). Presents a case of thrombosis of the internal jugular vein in the patient after the procedure of assisted reproductive technologies, complicated by the development of ovarian hyperstimulation syndrome

Keywords: vein thrombosis, pregnancy, assisted reproductive techniques.

Пациентка Ю.Т., 29 лет, обратилась в связи с появлением чувства дискомфорта в ногах на фоне приема комбинированного орального контрацептива (КОК) при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). В личном и семейном анамнезе тромботических эпизодов нет. Бесплодие 1, мужской фактор бесплодия. В анамнезе 1 неудачный протокол ЭКО. При обследовании выявлена нормокоагуляция, незначительно повышение уровня гомоцистеина; носительство генетического полиморфизма — ген ингибитора активатора плазминогена (SERPINE1 PAI-1) — патологическая гомозигота; циркуляции волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител не было выявлено. На фоне витаминотерапии (фолиевая

кислота, витамины группы В) уровень гомоцистеина нормализовался через 2 месяца.

За 3 месяца до протокола ЭКО был назначен Фемостон, на фоне приема которого были выявлены умеренные гиперкоагуляционные сдвиги показателей гемостаза, в связи с чем на время приема КОК была назначена профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ).

Протокол ЭКО проводился в марте 2011, на фоне стимуляции суперовуляции с 3 дня начата профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, с перерывами в 24 часа в день пункции и в день переноса.



При пункции получено 17 ооцитов, на 5 день после пункции перенос 2 эмбрионов.

В связи с быстро прогрессирующей гиперкоагуляцией и развитием синдрома гиперстимуляции яичников, к 12 дню после переноса эмбриона (ПЭ) доза НМГ была увеличена до лечебной. Д-димер превышал референсные значения в 3 раза. К 45 дню после ПЭ показатели системы гемостаза на фоне продолжающейся терапии НМГ в лечебных дозах нормализовались, беременность (двойня) прогрессировала. Доза НМГ уменьшена до профилактической на фоне нормокоагуляции по показателям гемостаза на 6 неделе беременности.

Через неделю (7 неделя беременности) у пациентки появляется боль в шейной области справа, однократно подъем температуры до 38 гр. Заключение УЗДГ - тромбоз внутренней яремной вены справа на границе в/3 и с/3 неокклюзирующего характера без четких признаков флотации. Беременная была госпитализирована в отделение сосудистой хирургии по месту жительства, начата терапия антикоагулянтами в лечебной дозе. Амбулаторно были продолжены лечебные дозы НМГ под контролем анти Ха – активности, к терапии был добавлен аспирин в дозе 100 мг в сутки. Регулярно на протяжении всей беременности проводилось контрольное УЗДГ исследование вен шеи каждые 6 недель (в динамике уменьшение размеров тромба), исследовались показатели гемостаза (в том числе и д-димер), которые свидетельствовали о гиперкоагуляции, соответствующие срокам беременности.

На сроке 36 недель в связи с быстро прогрессирующей патологической гиперкоагуляцией, некорректируемой адекватной терапией, беременная была досрочно родоразрешена путем операции кесарево сечение. Родились два мальчика: весом 2100 г — 6-7 баллов по шкале Апгар и весом 2700 г — 6-7 баллов по шкале Апгар. В послеродовом периоде в течение шести недель проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) в лечебных дозах до полной нормализации показателей гемостаза и далее в течение 6 недель профилактическими дозами НМГ. От назначения орального антикоагулянта пациентка отказалась. В настоящее время дети растут и развиваются соответственно возрасту, регулярные исследования показателей системы гемостаза у пациентки свидетельствуют о нормокоагуляции.

Обсуждение

По сравнению с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоз глубоких вен верхних конечностей (ТГВБК) встречается довольно редко и составляет около 11% всех тромбозов, диагностированных в общей популяции. ТГВБК у небеременных ассоциируется с механическими и анатомическими факторами или с гиперкоагуляционным состоянием, приобретенным или врожденным. Кроме того, в большинстве случаев ТГВБК вовлечены подмышечная или подключичная вены; изолированное поражение яремной вены редко и не связано с установкой катетера.

Развитие ТГВБК у женщин, прошедших процедуру вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), по данным литературы [1], имеет особенности.

Во-первых, тромбоз развивается преимущественно во внутренней яремной вене (81%), реже – в подключичной (42%), подмышечной (11%) и брахиоцефальной (6%) венах с преимущественным поражением сосудов справа (49%). Как правило, в 50% случаях выявляется врожденная тромбофилия по сравнению с 26% у небеременных пациенток.

Во-вторых, ТГВБК и осложнения, включая ТЭЛА, нередко развиваются несмотря на тромбопрофилактику или терапевтическую антикоагуляцию, проводимых во время протокола ЭКО. Кроме того, по данным литературы, на фоне адекватной

антикоагулянтной терапии, у 20% пациенток наблюдается увеличение размеров тромба, у 6% — тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) [2].

В-третьих, если для ТГВ характерна манифестация во 2-3 триместрах беременности, то средний срок развития ТГВБК после процедуры ВРТ 7 недель беременности и в более чем 70% случаях ассоциирован с развитием синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Профилактика, которая проводится только в острую фазу СГЯ, по-видимому, недостаточна для предотвращения последующего тромбоза, и должна быть продлена, по крайней мере, в течение 1 месяца после подтверждения беременности даже при отсутствии данных о тромбофилии из-за значительных прокоагулянтных изменений, которые наблюдаются при СГЯ и последующих месяцах беременности [1].

Женщинам, у которых развился ТГВБК во время беременности после ВРТ, рекомендуется лечебная терапия НМГ в сочетании с малыми дозами аспирина под контролем анти Ха-активности и мониторинг для исключения роста тромба и развития ТЭЛА.

Причины более частого вовлечения внутренней яремной вены во время беременности неизвестны. Предполагается, что ВРТ может вызывать анатомические изменения вен верхних конечностей, что приводит к изменению потока крови в яремной вене и предрасполагает к тромбозу [3]. Такое предположение требует, однако, дальнейшего изучения потока крови в яремной вене после назначения гормональной терапии. Механизмы, по которым СГЯ и последующая беременность могут привести к тромбозам, вероятно многофакторные и могут продолжаться в течение нескольких недель после стимуляции суперовуляции. Гемоконцентрация и увеличение коагуляционной активности, особенно на фоне тромбофилии, могут играть запускающую роль, и есть данные об устойчивой активации свертывания в течение как минимум трех недель после СГЯ. Поэтому важно проводить оценку риска тромбообразования у женщин, планирующих лечение бесплодия методом ВРТ, а также проводить тромбопрофилактику в случае выявления факторов риска тромбообразования. Скрининг на тромбофилию не должен проводиться каждой женщине перед стимуляцией яичников в связи с нерентабельностью, но должен быть назначен женщине с личной или семейной историей тромбоза, неудачами ЭКО в анамнезе, развитием СГЯ в предыдущих протоколах ЭКО.

В клиническом случае, представленном в статье, обращает внимание развитие ТГВБК «типичной» локализации у пациентки после процедуры ВРТ с развитием СГЯ. Более того, тромбоз развился в течение недели на фоне нормальных показателей системы гемостаза после разрешения СГЯ и уменьшения дозировки НМГ до профилактической. Терапия НМГ в лечебных дозах в сочетании с низкими дозами аспирина позволила пролонгировать беременность до срока 36 недель и предотвратить тяжелые акушерские осложнения.

На этапе планирования беременности у пациентки была выявлена гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI 1). Показано, что данный тромбогенный полиморфизм ответственен не только за нарушение процессов фибринолиза и способствует разнообразным тромботическим проявлениям, но и может быть причиной потерь беременности на разных сроках, особенно после протоколов ЭКО, вследствие нарушения процессов имплантации эмбриона. По данным литературы, гомо- или гетерозиготный полиморфизм PAI — 1 выявляется у 90% женщин с многократными неудачами ЭКО в анамнезе. При тромбофилии развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный



потенциал свертывающей системы крови. Все перечисленное является причиной нарушения процессов имплантации, плацентации и роста плода, что и обуславливает высокую частоту таких осложнений второй половины беременности, как гестоз и фетоплацентарная недостаточность. Учитывая высокую частоту осложнений беременности у женщин с тромбофилией (28%) по сравнению с популяционными значениями (7%), использование в программах ЭКО высоких доз гормональных препаратов, высокую частоту (35%) невынашивания беременности после ЭКО, представляется целесообразным и важным обследование на скрытые тромбофилии еще на этапе подготовки и планирования программ ВРТ [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan W-S., Ginsberg J.S. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ART behind the clot // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4. — P. 1673-7.
2. Nelson S.M., Greer I.A. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4. — P. 1661-3.
3. Bauersachs R.M., Manolopoulos K., Hoppe I., Arin M.J., Schleussner E. More on: the ART behind the clot: solving the mystery // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5. — P. 438-9.
4. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В., Назаренко Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы). Проблемы репродукции. — 2010. — № 2. — P. 53-57.