Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности

Д.м.н., проф. Н.В. БАШМАКОВА, Н.В. ПУТИЛОВА

Rational antithrombotic therapy in patients with different forms of thrombophilias in the pregravid period and during pregnancy

N.V. BASHMAKOVA, N.V. PUTILOVA

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества (дир. — проф. В.В. Ковалев), Екатеринбург

С целью оценки эффективности различных вариантов противотромботической терапии в профилактике гестационных осложнений у пациенток с тромбофилией была обследована 671 пациентка, 117 из которых получали лечение, начиная с прегравидарного периода, и 554 — только во II—III триместрах беременности. В зависимости от варианта медикаментозной противотромботической терапии были сформированы три подгруппы: пациентки, в лечении которых использовались низкомолекулярные гепарины (НМГ), больные, получавшие НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты, и пациентки, получавшие гепариноиды (сулодексид). Все препараты назначались в минимальных терапевтических дозах. Способ набора материала — простая рандомизация методом конвертов. Эффективность терапии оценивали по изменениям гемостаза и гемодинамики в системе мать—плацента—плод. В результате исследования установлено, что монотерапия сулодексидом как на прегравидарном этапе, так и во время беременности является наиболее предпочтительной, так как позволяет существенно улучшить общий свертывающий потенциал крови и снизить тем самым удельный вес тяжелых осложнений гестации.

Ключевые слова: тромбофилия и беременность, противотромботическая терапия.

To evaluate the efficiency of different types of antithrombotic therapy in the prevention of gestational complications in patients with thrombophilia, the authors examined 671 patients, including 117 and 554 patients who were treated in the pregravid period and only in the second and third trimesters of pregnancy, respectively. According to the type of antithrombotic therapy, there were 3 subgroups: 1) patients who were treated with low-molecular-weight heparins (LMWH); 2) those who received LMWH in combination with acetylsalicylic acid preparations; and 3) those who took heparinoids (sulodexide). All the drugs were given in the minimum therapeutic doses. Simple envelope randomization is a means of sampling. Therapeutic efficacy was evaluated from the hemostatic and hemodynamic changes in the maternal-placental-fetal system. The study has ascertained that sulodexide monotherapy both in the pregravid stage and during pregnancy is most preferred since it makes it possible to substantially improve total blood clotting potential, thus reducing the proportion of severe gestational complications.

Key words: thrombophilia and pregnancy, antithrombotic therapy.

Проблема тромбозов и тромбоэмболий занимает значительное место в практической медицине, в том числе и в акушерско-гинекологической практике.

Тромботические осложнения при беременности встречаются в 0,3—0,7%. Риск развития тромбоэмболических осложнений после кесарева сечения в 15 раз превышает таковой после родоразрешения через естественные родовые пути и достигает 8,5%. В послеродовом периоде частота тромбозов достигает 0,7—5,0%, тромбоэмболии легочных артерий — 0,1% [1, 3, 6, 9].

Высока частота тромбоэмболических осложнений и в гинекологии. С тромбозами приходится встречаться при неадекватном назначении гормональной терапии, при злокачественных новообразованиях, септических состояниях, а также в послеоперационном периоде. После гинекологических операций, проведенных без профилактики тромбоэмболических осложнений, частота тромбозов достигает 18—22% [1, 6, 7, 9].

За последнее время взгляды на патогенез тромбофилических состояний претерпели значительные изменения. Это связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Благодаря этим открытиям выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, среди которых одно из первых мест занимают акушерские осложнения: привычная потеря плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые формы первичной плацентарной недостаточности, HELLP-синдром и др. [3, 5, 8].

Очевидно, что большое количество осложнений, связанных с тромбофилиями, требует тщательного формирования групп риска их развития, полноценного обследования и рациональной тактики ведения таких женщин.

© Н.В. Башмакова, Н.В. Путилова, 2011

e-mail: omm@mail.ru

Несмотря на это, общепринятой единой схемы коррекции гемостазиологических нарушений, сопряженных с тромбофилиями, в акушерстве на сегодня не существует. В терапии используются препараты различных групп, однако многие из них носят однонаправленный характер и не позволяют учитывать все звенья патогенеза коагулопатий, обусловленных различными вариантами тромбофилических состояний [2, 5—7, 9, 10].

Отсутствие единого унифицированного, патогенетически обоснованного алгоритма ведения этого контингента больных явилось основанием для продолжения поиска наиболее оптимальных способов профилактики и коррекции тяжелых перинатальных повреждений матери и плода, связанных с патологией системы гемостаза.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности различных вариантов противотромботической терапии в профилактике гестационных осложнений у пациенток, страдающих тромбофилией, в прегравидарный период и во время беременности.

Материал и методы

В исследовании участвовала 671 пациентка с различными формами тромбофилий и высоким интегральным показателем коагуляции (ИПК), отражающим суммарные коагулопатические изменения во всех звеньях системы гемостаза у этого контингента больных.

Тромбофилии были представлены в 14,5% случаев мутацией в гене метилен тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-C677), в 11,6% — мутацией в гене фибриногена (FGB-455), в 9,3% — мутацией в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), в 1,2% — мутацией Лейдена (F5), в 5,5% — мутацией в гене протромбина (F2-20210), в 4,6% — мутацией в гене рецептора мембраны тромбоцитов (ITGB3). Антифосфолипидный синдром (АФС) выявлялся в 26,3% случаев, сочетанные формы тромбофилий (генетические и АФС) — в 27%.

Вычисление ИПК с учетом степени информативности определенных параметров гемостазиограммы при различных формах тромбофилий является оригинальной разработкой нашего института (получено положительное решение о выдаче патента на изобретение от 19.04.11 по заявке №2010129723/15).

Определение ИПК основано на измерении показателей фибринолитической активности, активированного частичного тромбопластинового времени, продуктов деградации фибрина, международного нормализованного отношения и вычислении суммы произведений этих показателей на соответствующие коэффициенты, полученные математическим путем.

При ИПК <1 риск тромбозов оценивается как низкий, при ИПК ⩾1 — риск тромбозов высокий (чувствительность 86%, специфичность 76%, эффективность 81%). По нашим данным, ИПК позволяет не только прогнозировать тромбогенные осложнения беременности у пациенток с дефектами гемостаза, но и контролировать эффективность лечебных мероприятий.

Показанием к назначению терапии явилось выявление генетической и/или аутоиммунной (АФС) тромбофилии в сочетании с нарушениями в системе гемостаза (ИПК > 1) и реализацией в клинические проявления: тромбозы различной локализации и/или акушерская патология в анамнезе (привычное невынашивание, тяжелые формы плацентарной недостаточности, гестозы, антенатальная гибель плода и т.д.).

117 из 671 женщин получали лечение, начиная с прегравидарного периода, 554 — только при беременности, начиная со II—III триместра.

В зависимости от варианта медикаментозной противотромботической терапии все пациентки были разделены на несколько подгрупп при помощи простой рандомизации методом конвертов:

1М подгруппа (n=223) — пациентки, которым в качестве противотромботической терапии применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ). Среди препаратов этой группы использовался клексан в начальной дозе 40 мг/сут или фраксипарин в стартовой дозе 30 мг/сут. Препараты назначались в непрерывном режиме, доза корректировалась индивидуально, в зависимости от состояния системы гемостаза. 37 женщин получали терапию, начиная с прегравидарного периода, 186 — только при беременности по мере обращения (II—III триместр).

2М подгруппа (n=235) — пациентки, которым в сочетании с НМГ назначались препараты ацетилсалициловой кислоты с целью усиления воздействия на первичное звено гемостаза. Среди препаратов этой группы применялся тромбоасс в дозе 50 мг/сут. Такую терапию получили 38 женщин, начиная с прегравидарного этапа, и 197 — со II триместра беременности.

3М подгруппа (n=213) — пациентки, которым антикоагулянтная терапия проводилась гепариноидами (сулодексид). Терапию начинали с минимальной терапевтической дозы — 500 ЛЕД/сут, в процессе лечения при необходимости дозу увеличивали до 1000 ЛЕД/сут с учетом степени выраженности повреждений системы гемостаза. С прегравидарного периода лечение сулодексидом получали 42 пациентки, со II триместра беременности — 171.

Все подгруппы были сравнимы по возрасту (25±2 года), соматическому статусу, акушерскому анамнезу, характеру тромбофилии.

Эффективность лечения оценивалась по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии: степень выраженности гемостазиологических нарушений и проявлений плацентарной недостаточности (ПН) контролировалась до начала лечения и через 2—3 нед на фоне проводимой терапии, структура и тяжесть гестационных осложнений оценивались на протяжении беременности.

В качестве оценочного теста внутреннего звена гемостаза использовали ИПК, функциональное состояние эндотелия оценивали по количеству свободных (десквамированных) эндотелиоцитов и агрегационной активности тромбоцитов, контроль за биофизическим профилем плода и состоянием кровообращения в системе мать—плацента—плод осуществляли на основании результатов ультразвукового исследования с допплерометрией.

Степень тяжести ПН оценивали по характеру кровообращения в маточно-плацентарно-плодовом русле и по степени задержки внутриутробного роста плода [4], степень тяжести гестоза — по шкале C. Goeke в модификации Г.М. Савельевой (1989 г.).

Результаты и обсуждение

В результате исследования определены достоверные различия в противотромботическом воздействии препаратов различных групп (табл. 1).

Таблица 1. **Сравнительная оценка воздействия различных вариантов противотромботической терапии на состояние системы гемостаза у обследованных пациенток (*M±m*)**

Показатель	1М подгруппа		2М подгруппа		3М подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИПК	1,58±0,07	1,25±0,06**	1,74±0,06	1,26±0,05**	1,47±0,08	0,71±0,07**
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	224,48±5,11	232,42±6,36	216,27±5,22	256,24±5,53**	226,44±5,97	260,41±6,56**
Степень агрегации, %	96,44±1,94	95,58±2,15	97,55±2,22	89,56±2,16*	94,92±2,19	82,07±2,86**
Время агрегации, мин	6,04±0,22	5,81±0,20	6,10±0,21	6,48±0,20	6,40±0,22	7,07±0,24*
Скорость агрегации, %/мин	73,98±3,92	70,63±3,14	76,25±3,77	72,58±3,79*	78,65±4,36	58,73±2,23**
Эндотелиоциты, кл/100 мкл	15,3±0,46	14,81±0,41	15,23±0,44	13,75±0,40	13,92±0,54	7,71±0,29**

Примечание. Различие показателей до лечения и после него достоверно: * — $p<0,05$; ** — $p<0,001$.

На фоне лечения НМГ (1М подгруппа, $n=223$) отмечено снижение ИПК с 1,58±0,07 до 1,25±0,06 ($p<0,001$), что характеризует снижение общего свертывающего потенциала за счет внутреннего и фибринолитического звеньев гемостаза. Количество десквамированных эндотелиоцитов и агрегационная активность тромбоцитов у пациенток этой подгруппы оставались высокими, практически не отличаясь от исходного уровня, что свидетельствует о выраженной прокоагулянтной активности эндотелия и имеет неблагоприятное прогностическое значение, т.е. свидетельствует о возможности тромбозов микрососудистого русла. Эффективность терапии составила 64%.

При добавлении к лечению НМГ препаратов ацетилсалициловой кислоты (2М подгруппа, $n=235$), помимо снижения ИПК (с 1,74±0,06 до 1,26±0,05, при $p<0,001$), отмечено умеренное снижение степени (с 97,55±2,22 до 89,56±2,16%, при $p<0,05$) и скорости (с 76,25±3,77 до 72,58±3,79%/мин, при $p<0,05$) агрегации тромбоцитов, при сохраняющемся высоком прокоагулянтном состоянии эндотелия — количество свободных эндотелиоцитов остается высоким (13,75±0,40 кл/100 мкл против 15,23±0,44 кл/100 мкл исходно, при $p>0,05$). Эффективность этого варианта терапии составила 79%.

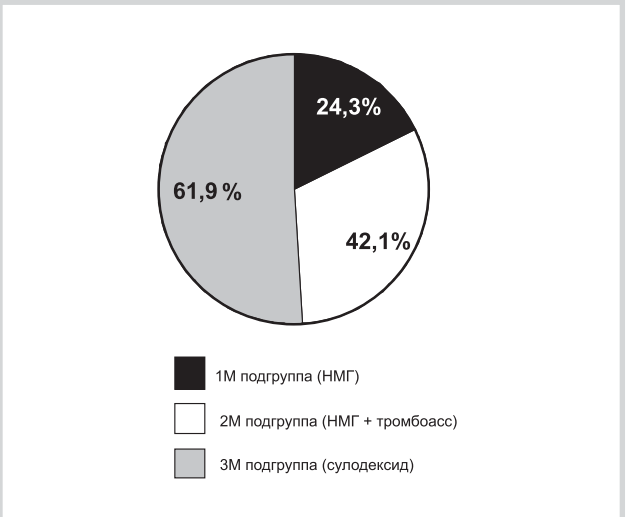
У пациенток 3М подгруппы ($n=213$) на фоне терапии сулодексидом достигнуто максимальное снижение ИПК, с 1,47±0,08 до 0,71±0,07 ($p<0,001$). Кроме того, обращало на себя внимание выраженное влияние препарата на функциональное состояние эндотелия: количество десквамированных эндотелиоцитов значительно уменьшилось до 7,71±0,29 кл/100 мкл против 13,92±0,54 кл/100 мкл исходно ($p<0,001$), агрегационная активность тромбоцитов существенно снизилась за счет удлинения времени агрегации с 6,40±0,22 до 7,07±0,24 мин ($p<0,05$), уменьшения скорости (с 78,65±4,36 до 58,73±2,23%/мин) и степени (с 94,92±2,19 до 82,07±2,86%) агрегации ($p<0,001$). Это обстоятельство свидетельствует об активации антикоагулянтных свойств эндотелия и характеризует ангиопротективный эффект препарата. Эффективность терапии сулодексидом составила 88%.

На этапе прегравидарной подготовки на фоне терапии НМГ в течение 1 мес удалось достичь референтных значений ИПК (менее 1) только у 9 (24,3%) пациенток, на фоне терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты — у 16 (42,1%), на фоне лечения сулодексидом у 26 (61,9%) (см. рисунок).

Таким образом, по воздействию на систему гемостаза эффективность терапии сулодексидом в 2,5 раза превышает эффективность лечения НМГ и в 1,5 раза — сочетанного влияния НМГ и препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Во время беременности на фоне терапии сулодексидом плацентарная недостаточность (ПН) совсем не развилась в 45,7% случаев (табл. 2). У 54,3% пациенток была зарегистрирована ПН, в основном за счет компенсированной формы — у 41,3%. Формирование тяжелых форм ПН (суб- и декомпенсированная) диагностировано у 22 (13%) пациенток, из которых в 12,2% случаев (21 пациентка) регистрировалась субкомпенсированная ПН и в 1 случае — декомпенсированная с формированием синдрома задержки роста плода (СЗРП) II степени и нарушения маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) III степени. Субкомпенсированная форма ПН у пациенток этой подгруппы характеризовалась формированием СЗРП I степени в 85,7% случаев, на фоне НМПК IA — в 72,2%, НМПК IБ — в 16,6%, НМПК II степени — в 11,1% и СЗРП II степени — у 3 пациенток, из которых в 2 (66,7%) случаях регистрировалось НМПК IA и у 1 пациентки — НМПК II степени. Необходимо отметить, что тяжелых форм СЗРП и нарушений кровотока в системе мать—плацента—плод III степени у пациенток этой подгруппы отмечено не было (см. табл. 2).

При монотерапии НМГ во время беременности ПН сформировалась в 80,2% случаев; причем больше, чем в



Сравнительная характеристика эффективности противотромботической терапии у обследованных пациенток в прегравидарный период (ИПК < 1).

Таблица 2. **Сравнительная характеристика развития осложнений беременности на фоне различной противотромботической терапии у обследованных пациенток**

Показатель	1М подгруппа (*n*=186)		2М подгруппа (*n*=197)		3М подгруппа (*n*=171)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПН 0	37*	19,8	74	37,6	78***	45,7
ПН компенс.	50	26,7	64**	32,5	71***	41,3
ПН субкомп.	87*	47,1	54	27,4	21***	12,2
СЗРП I	51*	58,6	43	79,6	18***	85,7
НМПК IA	23	45,1	22	51,2	13***	72,2
НМПК IБ	17	33,3	12**	27,9	3***	16,6
НМПК II	11	21,6	9**	20,9	2***	11,1
СЗРП II	36*	41,4	11**	20,3	3***	14,3
НМПК IA	8*	22,2	5	45,4	2***	66,7
НМПК IБ	13	36,1	4	36,4	0	0
НМПК II	15*	41,7	2	18,2	1	33,3
ПН декомп	12*	6,4	5**	2,5	1***	0,8
СЗРП II	8	66,7	4**	80	1***	100
СЗРП III	4	33,3	1	20	0	0
НМПК III	12*	6,4	5**	2,5	1***	0,8
Гестоз легкой степени	31*	16,7	19	9,6	8***	4,6
Гестоз средней степени	26*	14	10	5,1	5***	2,9
Гестоз тяжелой степени	8*	4,3	2	1,01	0	0

Примечание. Различие показателей достоверно: * — в подгруппах 1М и 2М; ** — в подгруппах 2М и 3М; *** — в подгруппах 1М и 3М ($p<0,05$).

половине случаев (53,5%) регистрировались ее тяжелые формы: у 47,1% пациенток — субкомпенсированная и у 6,4% — декомпенсированная против 12,2 и 0,8% соответственно на фоне монотерапии сулодексидом. Субкомпенсированная ПН у пациенток, получавших НМГ, в 41,4% случаев проявлялась СЗРП II степени на фоне сочетанного нарушения кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле (НМПК IБ — 36,1% и НМПК II — 41,7%). СЗРП I степени при этой форме ПН встречался в 58,6%, также с преобладанием сочетанного нарушения кровотока: НМПК IБ — у 33,3% и НМПК II — у 21,6%. Кроме того, в 6,4% случаев констатировалась декомпенсированная ПН с тяжелой формой НМПК (отсутствие диастолического компонента в артерии пуповины) и формированием в 66,7% СЗРП II степени и в 33,3% СЗРП III степени.

При терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) так же, как и по результатам исследования системы гемостаза, получены промежуточные результаты (см. табл. 2). Без ПН беременность выносили 37,6% пациенток, наличие ПН отмечалось в 62,4% случаев, из которых в 32,5% ПН была компенсированная, в 27,4% — субкомпенсированная, в 2,5% — декомпенсированная. У пациенток с субкомпенсированной ПН в 79,6% случаев встречался СЗРП I степени, практически в равных долях сочетающийся с НМПК IA (51,2%) и НМПК IБ и II степени (48,8%). СЗРП II диагностирован у 20,3% пациенток, в сочетании с НМПК IA — в 45,4% случаев, с НМПК IБ — в 36,4%, с НМПК II — в 18,2%. У 5 пациенток зарегистрирована декомпенсированная ПН с отсутствием диастолического компонента в артериях пуповины и формированием СЗРП II у 4 пациенток и СЗРП III — у 1.

Таким образом, на фоне терапии сулодексидом тяжелые формы ПН встречались в 1,8 раза реже, чем на фоне лечения НМГ, и в 1,2 раза реже, чем после сочетанного применения НМГ и препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Кроме того, в подгруппе пациенток, получающих лечение сулодексидом, достоверно реже развивался гестоз — в 7,5% наблюдений против 35% случаев при терапии НМГ и 15,7% — при терапии НМГ в сочетании с тромбоассом ($p<0,05$), при этом у пациенток 3М подгруппы полностью отсутствовали тяжелые формы гестоза.

Выводы

1. Сравнение результатов лечения пациенток с тромбофилией путем воздействия на систему гемостаза препаратами различных групп показывает, что как в прегравидарный период, так и во II—III триместрах беременности монотерапия сулодексидом является наиболее предпочтительной, так как позволяет существенно снизить удельный вес тяжелых осложнений гестации за счет комплексного воздействия на все звенья системы гемостаза.

2. У больных с тромбофилией в прегравидарный период и во II—III триместрах беременности также может рассматриваться сочетанная терапия НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты с учетом их воздействия на первичное и коагуляционное звено гемостаза, однако сравнительная эффективность этого варианта лечения и терапии гепариноидами (сулодексид) составляет 50,6% в пользу сулодексида.

3. Монотерапия НМГ у беременных с тромбофилией, по результатам проведенного исследования, является наименее эффективной, так как не охватывает все звенья патогенеза формирования тромботического процесса. Сравнительная эффективность лечения НМГ и сулодексидом составляет 70% в пользу сулодексида, а в сравнении с комбинированной терапией НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) — 61,8% в пользу комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С., Суханова Г.А.* Геморрагические мезенхимальные дисплазии: основные нарушения в системе гемостаза и принципы их коррекции. Консилиум 2000;6:16.
2. *Долгов В.В., Свирин П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М: КДЛ 2005;227.
3. *Макацария А.Д.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М: Триада-Х 2003;904.
4. *Медведев М.В.* Основы допплерометрии в акушерстве. М: ООО Реал-тайм 2007;72.
5. *Решетняк Т.М., Мач Э.С., Александрова Е.Н.* Тромбо АСС в профилактике сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме. Клин мед 1999;10:30—35.
6. *Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Eng J Med 2002;346:975—980.
7. *Braunstein J.B., Kershner D.W., Gerstenblith G.* Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal. Women chest 2002;121:906—920.
8. *Brenner B., Younis J.* Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss. J Thromb Haemost 2004;1538—1836.
9. *Cushman M.* Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004;292:13:1573—1580.
10. *Kennon S., Price C.P., Mills P.G.* The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. Am Coll Cardiol 2001;37:1266—1270.