

Путилова Н.В., Башмакова Н.В.

Оптимизация тактики ведения пациенток с тромбофилией на основе обоснования акушерских клинических протоколов

Отделение антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург

Putilova N.V., Bashmakova N.V.

Optimisation of tactics of patients with thrombophilia based justification obstetric clinical protocols

Резюме

С целью обоснования оптимального комплекса лечебно-диагностических мероприятий пациенткам с генетическими и приобретенными дефектами гемостаза, было проведено рандомизированное исследование 554 беременных и 117 небеременных с диагностированной тромбофилией различного генеза, направленное на изучение эффективности комплексной терапии, с применением различных групп противотромботических препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации. Полученные результаты позволили сформировать клинические протоколы ведения пациенток с тромбофилией как на прегравидарном этапе, так и во время беременности, с учетом характера гемостазиологических нарушений и степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: тромбофилия, беременность, антикоагулянты, гепариноиды, эфферентная терапия

Summary

In order to study the optimal set of therapeutic and diagnostic activities for patients with genetic or acquired defects of hemostasis, was a randomized study of 554 pregnant and 117 nonpregnant women with diagnosed thrombophilia different origin, aimed at studying the effectiveness of combined therapy, using different groups of antithrombotic agents and methods of extracorporeal detoxification. The results obtained allowed to establish clinical protocols for management of patients with thrombophilia as pregravidal stage and during pregnancy, given the nature of hemostasiological violations and the severity of endogenous intoxication.

Key words: thrombophilia, pregnancy, anticoagulants, heparinoids, efferent therapy

Введение

В последнее время в акушерской практике большое внимание уделяется проблеме ведения беременности у пациенток с тромбофилией, т.к. не вызывает сомнений, что эта категория больных имеет повышенный риск развития тяжелой акушерской и перинатальной патологии.

Рецидивирующие тромбозы в различные участки сосудистого русла, включая маточно-плацентарный кровоток, тяжелые гестозы, HELLP-синдром, отслойка плаценты могут не только осложнять течение беременности и родов, но и ухудшать состояние здоровья женщины в последующие периоды жизни [1, 2, 5].

До недавнего времени приоритетное место среди причин осложнений беременности, ассоциированных с тромбозами, занимал антифосфолипидный синдром (АФС). Однако в последние годы, благодаря использованию технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР), появилась возможность диагностики ряда генетически

обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина и пр.), что позволило объяснить ранее необъяснимые случаи формирования тяжелых гестационных осложнений [4, 7].

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно во время периода гестации [3, 8, 9].

По данным мировой литературы, беременность, являясь фактором риска тромбозов, увеличивает опасность тромбозмобилических осложнений в 10 раз по сравнению с той же возрастной группой вне беременности [6, 10, 11].

Несмотря на большой интерес к проблеме диагностики тромбофилий и профилактики тромбозов, в акушерской практике до настоящего времени не разработана единая, унифицированная тактика ведения этого контингента больных.

Цель исследования – подбор оптимального комплекса лечебно-диагностических мероприятий пациенткам с тромбофилией, с учетом характера гемостазиологических нарушений и приоритетной роли СЭИ в патогенезе тромбогенных осложнений гестации.

Материалы и методы

В исследовании участвовала 671 пациентка с диагностированными тромбофилиями различного генеза и сопряженными с ними гемостазиологическими нарушениями, определяемыми с помощью интегрального показателя коагуляции (ИПК), отражающим суммарные коагулопатические изменения во всех звеньях системы гемостаза у этого контингента больных.

Вычисление ИПК с учетом степени информативности определенных параметров гемостазиограммы при различных формах тромбофилий является оригинальной разработкой нашего института (оформлена заявка на изобретение, получено положительное решение о выдаче патента). По нашим данным, ИПК позволяет не только прогнозировать тромбогенные осложнения гестации у пациенток с дефектами гемостаза, но и контролировать эффективность лечебных мероприятий. При $\text{ИПК} < 1$ риск тромбозов оценивается как низкий, при $\text{ИПК} \geq 1$ – риск тромбозов высокий (чувствительность 86%, специфичность 76%, эффективность 81%).

Из 671 пациентки 117 человек получали лечение, начиная с прегравидарного этапа, 554 – только при беременности, по мере обращения (2 – 3 триместр).

Было проведено рандомизированное исследование, направленное на изучение эффективности комплексной терапии тромбофилий с применением различных групп противотромботических препаратов и методов эфферентной терапии с учетом приоритетной роли синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) в формировании тромбогенных осложнений беременности у пациенток с тромбофилией.

В качестве противотромботической терапии применялись 3 группы препаратов: низкомолекулярные гепарины (НМГ), сочетание НМГ с препаратами ацетилсалициловой кислоты, с учетом их дезагрегантного влияния (тромбоасс) и гепариноиды (сулодексид).

Из методов эфферентной терапии использовались плазмаферез (ПА) и карбогемосорбция (КГС).

Набор материала проводился при помощи простой рандомизации методом конвертов.

Эффективность и переносимость терапии оценивали по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии: состояния системы гемостаза (ИПК) и функционирования фетоплацентарного комплекса (УЗИ с доплерометрией).

Результаты и обсуждение

Сравнение результатов лечения противотромботическими препаратами различных групп показало, что как на прегравидарном этапе, так и во время беременности, монотерапия сулодексидом является наиболее предпочтительной за счет комплексного воздействия на все звенья системы гемостаза, и позволяет существенно снизить удельный вес тяжелых осложнений гестации, ассоциированных с тромбозами.

На фоне лечения НМГ на этапе подготовки к беременности стабилизация гемостаза ($\text{ИПК} < 1$) в течение месяца терапии была достигнута в 24,3% случаев, на фоне терапии НМГ в сочетании с тромбоассом у 42,1% больных, на фоне терапии сулодексидом при той же продолжительности лечения в 61,9% случаев (Рисунок 1).

Во время беременности положительный эффект от терапии НМГ ($\text{ИПК} < 1$) констатирован у 46,5% пациенток, на фоне сочетанной терапии НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты в 70,1% случаев, на фоне лечения сулодексидом у 87% пациенток.

У пациенток с отсутствием снижения ИПК менее 1 во время беременности формировались субкомпенсированные формы плацентарной недостаточности (ПН).

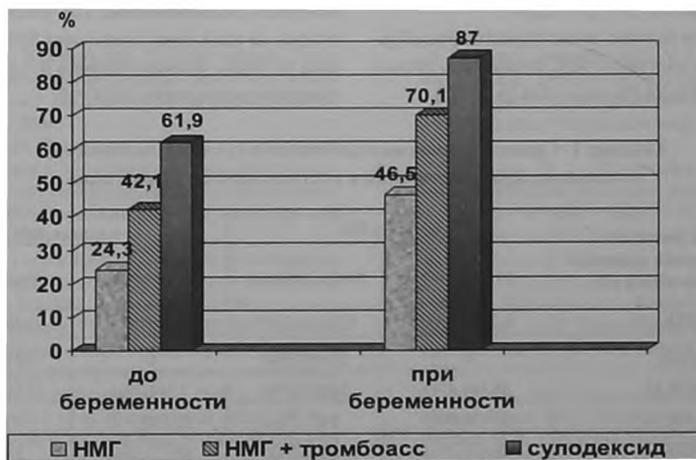


Рис.1. Сравнительная характеристика эффективности противотромботической терапии ($\text{ИПК} < 1$)

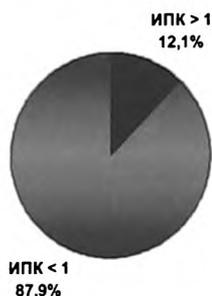


Рис.2. Результаты лечения ПА пациенток с тромбофилией на этапе прегравидарной подготовки

Этим больным с целью оптимизации клинко-лабораторного эффекта, антикоагулянтная терапия была усилена эфферентными методами детоксикации, с учетом ведущей роли СЭИ в патогенезе тромбофилий.

На прегравидарном этапе мы применяли только ПА, в силу отсутствия технических возможностей для проведения КГС, при беременности применялись оба метода эфферентной терапии в рамках рандомизированного исследования методом конвертов.

Анализируя результаты лечения ПА на этапе прегравидарной подготовки, отмечено достоверное снижение ИПК в среднем с $1,50 \pm 0,03$ до $0,67 \pm 0,03$ ($p < 0,001$, эффективность 93,4%) у 87,9% пациенток, что свидетельствует о выраженном улучшении гемостатического потенциала (Рисунок 2).

При беременности после курса КГС выявлено более значимое снижение ИПК, чем после ПА (с $1,57 \pm 0,06$ в среднем до $0,96 \pm 0,05$ против $1,39 \pm 0,06$ до $1,17 \pm 0,04$, при $p < 0,001$). Отмечена также и неоднородность влияния этих методов на состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод (Таблица 1).

После проведения КГС произошла нормализация кровотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле в 76,4% случаев, тогда, как после применения ПА только в 61,6% ($p < 0,05$).

ПН с нарушением маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) IA степени после КГС сохранялась лишь у 14,6% пациенток, против 24,4% после ПА ($p < 0,05$).

Таблица 1. Сравнительная оценка влияния ПА и КГ на гемостаз и состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод

Состояние гемостаза и кровообращения в системе мать-плацента-плод	терапия ПА		терапия КГС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИПК	$1,39 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,04^{**}$	$1,57 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,05^{**}$
норма	0	53 (61,6%)	0	68 (76,4%)*
НМПК IA	36 (44,4%)	21 (24,4%)	3 (44,7%)	13 (14,6%)*
НМПК IB	25 (30,9%)	5 (5,8%)	23 (30,3%)	3 (3,4%)*
НМПК II	20 (24,7%)	7 (8,2%)	19 (25,0%)	5 (5,6%)*

Примечание:

*разница отличий до и после лечения достоверна при $p < 0,05$

**разница отличий при $p < 0,001$

За 1 – 2 месяца до планируемой беременности:

➢ антикоагулянтная терапия (преимущественно гепариноиды)

➢ Контроль ИПК до начала лечения и 1 раз в 2 – 3 недели на фоне терапии

При высоких значениях ИПК (> +1,5)

➢ Три сеанса среднеобъемного ПА в первую фазу менструального цикла

➢ Контроль ИПК до и после курса плазмафереза

Зачатие рекомендуется при снижении ИПК до 1 и менее, на фоне антикоагулянтной терапии

Рис.3. Алгоритм проведения прегравидарной подготовки

Расчет эффективности применения различных методов эфферентной терапии выявил следующие результаты: чувствительность лечения методом ПА составила 38,4%, чувствительность лечения методом КГС – 76,4%, сравнительная эффективность лечения КГС против ПА составила 59,9% в пользу КГС.

Таким образом, проведенные исследования и полученные результаты позволили нам сформировать клинические протоколы ведения пациенток с тромбофилией как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

Диагностика характера тромбофилии и оценка совокупных изменений в системе гемостаза этой категории больных должна проводиться на этапе подготовки к беременности.

После установления диагноза и получения представлений об исходном состоянии гемокоагуляции, необходимо поводить адекватную противотромботическую терапию, направленную на стабилизацию во всех звеньях системы гемостаза, предпочтительно препаратами из группы гепариноидов (сулодексид) (Рисунок 3.).

В случае отсутствия положительного эффекта от проводимой противотромботической терапии (ИПК ≥ 1) на прегравидарном этапе, в комплекс лечения необходимо включить эфферентные методы лечения (ПА). Применяется среднеобъемный ПА (общий объем удаляемой плазмы за один сеанс составляет 500,0 – 700,0) – 2 – 3 сеанса на курс с промежутками в 4 – 5 дней. Зачатие допускается при снижении ИПК < 1.

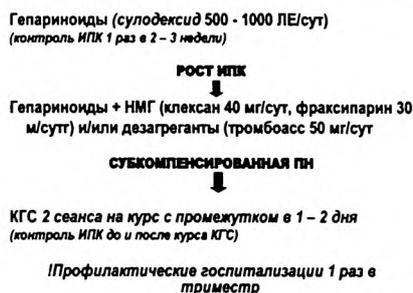


Рис.4. Алгоритм ведения беременности у пациенток с тромбофилией

При беременности необходимо продолжать базовую противотромботическую терапию, начатую на прегравидарном этапе (гепариноиды!) под контролем ИПК и УЗИ с доплерометрией с 16 недель (Рисунок 4).

В случае роста ИПК в динамике возможна комбинация противотромботических препаратов (гепариноиды + НМГ и/или дезагреганты). При формировании субкомпенсированной формы ПН к терапии подключаются эфферентные методы, предпочтительно КГС, 2 сеанса на курс с промежутком в 1 - 2 дня. На протяжении всей беременности и в течение 1 месяца после родов продолжается противотромботическая терапия под контролем гемостазиограммы (ИПК).

Анализ исходов беременности у пациенток с тромбофилией различного генеза, обследованных и пролеченных по предлагаемым протоколам, показал высокий удельный вес родоразрешения в сроке доношенной беременности (54%), при существенном снижении количества ранних (14%) и преждевременных (32%) родов (Рисунок 5).

Выводы

Таким образом, основные принципы терапии пациенток с тромбофилией можно сформулировать следующим образом:



Рис.5. Исходы беременности в исследуемой группе

1. Лечение необходимо начинать на прегравидарном этапе.
2. Проводить противотромботическую терапию на протяжении всей беременности и в течение 1 месяца после родов с учетом всех звеньев патогенеза, под контролем гемостазиограммы и состояния фетоплацентарного комплекса.
3. С учетом ведущей роли СЭИ в патогенезе формирования тромбозов в комплекс лечения необходимо включать эфферентные методы терапии.
4. Оптимальным является индивидуальный подход к комплексной терапии тромбофилий с учетом характера коагулопатии (ИПК) и степени выраженности СЭИ. ■

Путилова Н.В. - к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Бацмакова Н.В.* - д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Путилова Н. В., 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, тел. (345)2175490, e-mail: natrut@r66.ru

Литература:

1. Макацария А.Д., В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической практике. Изд-во: Медицинское информационное агентство.-2007.-1064с.
2. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Автореф. дис. ...доктора мед наук М., 2007.- 46 с
3. Cushman M. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. J.A.M.A.- 2005.- Vol. 292, ч13.- P.1573-1580.
4. Баркаган З.С., Сердюк Г.В., Момот А.П. Методология диагностики и дифференцированной терапии антифосфолипидного синдрома. Проблемы патологии системы гемостаза. Изд-во Алтайвитамины. - 2007 г. - С. 23-29.
5. Brenner B, Younis J et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss. J Thromb. Haemost., 2006 1538-7836.2004.01090.x., for February publication.
6. Lindqvist P., Merlo J. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss-is based on solid evidence // Thromb. Haemost. 2005. V. 3. P. 221-223.
7. Лапина Е.Н. Течение беременности у женщин с наследственной тромбофилией и варикозной болезнью: Автореф. дис. ...кандидата мед наук, С-П., 2006.- 24 с
8. Cuadrado M.J. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome Ann. Rheum. Dis. - 2007. - Vol. 56. - P. 194 - 196.
9. Braunstein J. B. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women CHEST.- 2006.- Vol.121.-P.906-920.
10. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Editors: Robert W. Colman and others. 2006.
11. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol. 2005;191:412- 424.
12. Ветров В.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике Эфферентная терапия. - 2008. - ч 1.- С. 4-9.
13. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. - М., 2006. - 300 с.