Путилова Н.В.

Прогнозирование риска тромбозов и тромбогенных осложнений беременности у пациенток с тромбофилией

ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвтия России, отделение антенатальной охраны плода, г. Екатеринбург

Putilova N.V.

Predicting the risk of trombosis and thrombogenic complications of pregnancy in patients with thromophilia

Резюме

С целью выявления характерных коагулопатических изменений, обусловленных наличием генетической и/или аутоиммунной (АФС) тромбофилии было обследовано 345 пациенток, 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 было сформировано решающее правило прогноза риска тромбозов и ассоциированных с ними осложнений беременности, на основании вычисления интегрального показателя коагуляции.

Ключевые слова: тромбофилия, гемостаз, беременность, плацентарная недостаточность

Summary

In order to identify specific coagulopathic changes due to the presence of genetic and / or autoimmune (APS) thrombophilia were examined 345 patients formed the study group, 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 formed by a decision rule for predicting thrombosis and associated complications of pregnancy, on the basis of calculating integrated indicator of coagulation.

Key words: thrombophilia, hemostasis, pregnancy, placental insufficiency

Введение

Связь акушерских осложнений с различными дефектами в системе гемостаза давно привлекает к себе внимание клиницистов. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема репродуктивных потерь на разных сроках гестации, тяжелых гестозов, преждевременной отслойки плаценты, тромбоэмболических осложнений у матери [1, 5].

Установлено, что причиной развития акушерской патологии в 70—75% случаев являются наследственные и приобретенные аномалии системы гемостаза. Неправильно и несвоевременно диагностированная патология системы гемостаза вносит свою печальную лепту в смертность, особенно в практике акушеров-гинекологов и педиатров [3, 6, 7].

Активность разных компонентов системы ге¬мостаза может изменяться в широких пределах изза генетических особенностей или экзогенных воздействий на организм.

При смещении гемостатического баланса за рам¬ки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [2].

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 этих состояния могут быть смертель-но опасны для организма, их легче предотвратить, чем лечить [9].

В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10000 родов и в структуре материнской смертности составляет от 2,8 до 18,3% [4].

Лабораторная диагностика нарушений систетмы гемостаза является одной из самых дорогостотящих 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 скрнинговыми для диагностики состояния системы гемостаза.

Скрининговые тесты на состояние внутренне то и внешнего каскада активации протромбиназы позволяют выявлять нарушения со стороны факторов-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 ге¬мостаза 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 [8].

Кроме того, опыт клинического обслетования 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.

Материалы и методы

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 $24 \pm 1,5$ 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 (ФА) по скорости лизиса эуглобулинов плазмы, 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 и обсуждение

При исследовании генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии в 14,5% случаев была выявлена генетическая гипергомоцистеинемия (МТНFR-С677), 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 (Таблица 1).

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

Во внутреннем звене гемостаза гиперкоагуляционная направленность нарушений у пациенток с тромбофилией характеризуется достоверным укорочением основных временных параметров, как АЧТВ до $22,52\pm0,43$ сек против $33\pm1,8$ сек в контроле вне беременности, и до $31,28\pm0,48$ сек против $40,6\pm1,7$ сек контрольных во время гестации ($p\le0,001$), так и ТВ - до $11,40\pm0,35$ сек против $19,3\pm2,3$ сек в небеременном состоянии и до $11,0\pm2,1$ сек против $14,09\pm0,64$ сек при беременности ($p\le0,05$).

КВ напротив, имеет устойчивую тенденцию к удлинению, как у небеременных пациенток с тромбофилией (до 55,99±0,82 сек, при 44,0 \pm 1,0 сек в контроле), так и у беременных (до 57,83 \pm 1,23 сек, при 45,9 \pm 1,5 сек контрольных) при р \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 \pm 0,37 мг% вне беременности и до 22,27 \pm 0,98 мг% во время беременности, против 3,5 \pm 0,5 мг% и 8 \pm 3,0 мг%

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы					
у пациенток с тромбофилией (M±м)					

Показатель системы гемостаза	1 подгруппа контроля (п=34) небеременные	1Д подгруппа (п=96) небеременные	2 подгруппа контроля (п=78) беременные	2Д подгруппа (п=249) беременные
ФΓ (г/л)	$3,2 \pm 0,9$	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-Днмеры (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 $p \le 0.05$
- ** показатели, достоверно отличающиеся от нормы при $p \le 0.01$
- ** показатели, достоверно отличающиеся от нормы при p ≤ 0,001

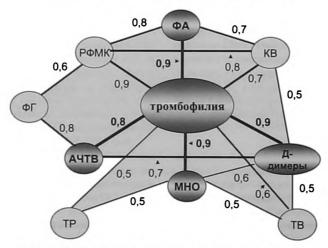


Рис. 1. Схема корреляционных связей между параметрами гемостазиограммы и наличием тромбофилии

в контроле соответственно, $p \le 0.01$), 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, $7 \pm 8,94$ нг/мл во время беременности, $p \le 0.001$).

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 (Рисунок 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 0,84). Перечисленные параметры коагулограммы отражают патогенетически значимые процессы гемокоагуляции: состояние внутреннего каскада коагуляции (АЧТВ), внутреннего и внешнего механизмов образования плазминогена (время лизиа 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 * K1 - МНО * К2 + Д-Димеры * К3 -AЧТВ * K4 + const

где: K1, K2, K3, K4, const - рассчетные коэффициенты

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%. На представленный метод диагностики оформлена заявка на изобретение, получено положительное решение о выдаче патента.

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.

Выводы

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. ■

Путилова Н.В. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной отраны плода ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвтия России, г. Екатеринбург: адрес для переписки: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, тел. (345)2175490, е-таіl: пагрифобб.ru

Литература:

- 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.
- 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.
- Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: КДЛ, 2005. – 227 с.
- 4. Cushman M. Women's Health Initiative Investigators.

- Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. J.A.M.A.- 2005.- Vol. 292, M13.- P.1573-1580.
- Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Editors: Robert W. Colman and others. 2008.
- Сердюк Г.В., Момот А.П., Цывкина Л.П. Использование скрининговых противовесных тестов в диагностике антифосфолипидного синдрома. Омский научный вестник, -2005, № 1 (30). С. 249-252.
- Cuadrado M.J. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome Ann. Rheum. Dis. - 2007.
 Vol. 56. - P. 194 - 196.