УДК 616.14
DOI 10.25694/URMJ.2020.01.13

Жирова Н.В., Тутынина О.В., Каскаева Д.С., Киселева Е.Ю.

Анализ случаев венозных тромбоэмболических осложнений

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Красноярск, Россия

Zhirova N.V., Tutynina O.V., Kiseleva E.Ju.

Analysis of venous thromboembolic complications

Резюме

Цель: Провести анализ течения и исходов беременностей у женщин умеренной и высокой группы риска по развитию венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Материалы и методы: Проспективный анализ течения беременностей и их исходов у женщин с умеренным и высоким риском ВТЭО за период 2013-2015 гг. (по материалам КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №4». Результаты и обсуждение: Из числа всех проконсультированных беременных с патологией гемостаза (5224 женщины), 28% женщин составили группу умеренного и высокого риска по ВТЭО. В 79% случаев патология свертывающей системы крови сочеталась с той или иной экстрагенитальной патологией, лидирующими из которых были сердечно-сосудистые заболевания, анемии беременных и варикозная болезнь. Антифосфолипидный синдром в группе высокого риска отмечался в 10% случаев. Врожденные и приобретенные тромбофилии встретились в равном соотношении. Все эти беременные нуждались в проведении лечебно-профилактических мероприятий по развитию ВТЭО, которые заключались в назначении низкомолекулярных гепаринов. Выводы: Все женщины группы умеренного и высокого риска по ВТЭО должны быть родоразрешены в ЛПУ 3 уровня. Проведение лечебно-профилактических мероприятий по развитию ВТЭО является резервом в снижении материнской и перинатальной смертности.

Ключевые слова: беременность; венозная тромбоэмболия; антифосфолипидный синдром; тромбофилия.

Summary

Objective: To analyze the course and outcomes of pregnancies in women of moderate and high risk groups for the development of venous thromboembolic complications (VTEC). Materials and methods: Prospective analysis of the course of pregnancies and their outcomes in women with moderate and high risk of VTEO for the period 2013-2015 (based on the materials of the Krasnoyarsk Interdistrict maternity hospital No.4). Results: Among all consulted pregnant women with hemostatic pathology (5224 women), 28% of women were at moderate and high risk for VTEC. In 79% of cases, pathology of the blood coagulation system was combined with some kind of extragenital pathology, the leading of which were cardiovascular diseases, anemia of pregnant women and varicose veins. Antiphospholipid syndrome in the high-risk group was observed in 10% of cases. Congenital and acquired thrombophilia met in an equal ratio. All these pregnant women needed to carry out therapeutic and preventive measures for the development of VTEC, which consisted in the appointment of low-molecular-weight heparins. Conclusions: All women of the moderate and high risk group for VTEC should be delivered in the medical organization of the third level. Carrying out therapeutic and preventive measures for the development of VTEC is a reserve in reducing maternal and perinatal mortality.

Key words: pregnancy; venous thromboembolism; antiphospholipid syndrome; thrombophilia.

Введение

Факторами риска ВТЭО во время беременности, родов и в послеродовом периоде являются: ВТЭО в анамнезе; наследственная тромбофилия высокого риска: гомозиготная мутация V фактора (мутация Лейден); гомозиготная мутация протромбина G20210A; сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина; дефицит АТ-III; дефицит протеина С; дефицит протеина S; приобретенная тромбофилия высокого риска (антифосфолипидный синдром), персистирующий волчаночный антикоагулянт; стойкий умеренный/высокий титр антител к кардиолипину или антител к β2 гликопротеину 1; сопутствующие терапевтические заболевания (например, заболевания легких и сердца, СКВ, рак, воспалительные заболевания и др.); возраст >35лет; ожирение (ИМТ >30 кг/м2) как до беременности, так и на ранних сроках бе-

ременности; роды в анамнезе ≥3; курение; варикозное расширение крупных вен (симптоматическое или выше колена, или связанное с флебитом/отеком/изменениями кожи); параплегия.

Акушерские состояния, способствующие ВТЭО: многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии; преэклампсия; кесарево сечение; затянувшиеся роды, оперативное родоразрешение с помощью наложения полостных щипцов; послеродовое кровотечение более 1 литра и/или требующее трансфузии препаратов крови.

Вновь возникшие транзиторные состояния: хирургическое вмешательство в период беременности или в послеродовый период (например, аппендэктомия, послеродовая стерилизация); чрезмерная рвота, дегидратация; синдром гиперстимуляции яичников; госпитализация или иммобилизация (≥3дней постельного режима): например, дисфункция лонного сочленения, ограничивающая двигательную активность; системные инфекции (требующие назначения антибиотиков или госпитализации): например, пневмония, пиелонефрит, послеродовая раневая инфекция, поездки на дальние расстояния (>4часов).

Материалы и методы

За период 2012-2015 г. по патологии системы гемостаза в клинико-диагностическом отделении (КДО) КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №4» было проконсультировано 5224 беременных, которые были направлены из женских консультаций г. Красноярска. Из них 28% пациенток составили группу умеренного и высокого риска по развитию ВТЭО и нуждались в проведении лечебно-диагностических мероприятий. Группа женщин высокого риска ВТЭО была обследована на наличие антифосфолипидных антител (для исключения антифосфолипидного синдрома), генетические формы тромбофилии.

Результаты и обсуждение

Из таблицы 1 видно, что в 2013-2015 гг. проконсультированы все беременные женщины, обратившиеся в КДО, причем число обращений беременных до 12 недель в 2015 году выросла на 21% по сравнению с 2013 г. Раннее выявление беременных, входящих в группу риска по развитию ВТЭО, позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациентки, при необходимости назначить лечебно-профилактические мероприятия, благоприятно влияющие на течение беременности и её исход [1].

Демографическая ситуация (по данным КДО). Отмечается тенденция к росту количества беременных женщин в возрастных группах 26-40 и 41-50 лет, причем у многих женщин из этих групп беременность не первая, что, очевидно, связанно с развитием государственных программ по улучшению демографической ситуации в стране. В то же время, прослеживается снижение числа беременных женщин в возрастных группах 15-18 и 19-25 лет. Последнее, вероятно, может быть связано со снижением уровня жизни населения – в одних случаях, в других – стремление молодых женщин сначала получить образование, добиться карьерного роста, после чего готовиться к материнству.

Структура экстрагенитальной патологии у беременных с тромбофилиями. Анализируя структуру экстрагенитальной патологии у пациенток высокого риска ВТЭО, видно, что ведущее место ежегодно занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, анемии беременных и варикозная болезнь (рис. 1). Последняя нозология часто сочетается с патологией гемостаза, ввиду повреждения эндотелия в варикозных сосудах.

Надо сказать, что почти в 79% патология свертывающей системы ассоциирована с экстрагенитальной патологией, и лишь 21% приходятся на беременных с неотягощенным преморбидным фоном. Эти показатели говорят о том, что помимо коррекции гемостаза необходимо лечение экстрагенитальной патологии.

Структура форм тромбофилии. Проведен анализ форм тромбофилии по данным КДО у беременных, входящих в группу высокого тромботического риска за 3 года. Частота встречаемости врожденных и приобретенных тромбофилий приблизительно равна, а частота встречаемости антифосфолипидного синдрома у пациенток высокой группы риска г. Красноярска составляет около 10%. Для благополучных исходов беременности этих пациенток необходимо заранее готовить к зачатию (рис 2) [1].

К наследственной тромбофилии высокого риска относится: гомозиготная мутация V фактора (мутация Лейден); гомозиготная мутация протромбина G20210A; сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина; дефицит АТ-III; дефицит протеина С; дефицит протеина S. По нашим данным структура врожденных форм тромбофилии выглядит следующим образом:

- мутация MTHFR (ГГЦ-емия) – 26%,
- мутация фактора V (Leiden) – 5%,
- ингибитор активатора плазминогена PAI-1 – 12,4%,

Таблица 1. Показатели работы на консультативном приёме по патологии гемостаза за 2013 – 2015 гг.

Показатели	2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%
Кол-во проконсультированных беременных, всего	1982	100	1699	100	1543	100
- из них до 12 недель	1230	62	1302	76,6	1277	83,5
Группа высокого риска по ВТЭО	508	28	411	24,2	364	23

- мутация G20201A протромбин – 7,6%,
- мультигенная тромбофилия – 44%,
- дефицит АТ III, протеина С – 6%.

Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также полиморфизмы фолатного цикла (мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы) не относятся к наследственным тромбофилиям высокого риска. Не существует данных о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО во время беременности.

Приобретенная тромбофилия (антифосфолипидный синдром). Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) основана на сочетании следующих клинических проявлений и данных лабораторных исследований.

Клинические проявления: венозные или артериальные тромбозы различной локализации; осложнения беременности в виде привычного невынашивания беременности до 10 недель гестации, или хотя бы одной потери беременности после 10 недель гестации, или преждевременных родов до 35 недель гестации, вследствие тяжелой преэклампсии или внутриутробной задержки роста плода.

Лабораторные проявления: двукратное с интервалом в 12 недель выявление волчаночного антикоагулянта и/или антикардиолипиновых антител и/или антител к β2-гликопротеину 1 в среднем или высоком титре.

За исследуемый период времени в группу пациенток с антифосфолипидным синдромом вошли 128 беременных, что составило 10%. Из них 42%з – с первичным АФС, у 58% беременных АФС развился на фоне тяжелых аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, узелковый периартериит, системная склеродермия, язвенно-некротический колит и др.

На рисунке 3 показано, как и с какими осложнениями протекала беременность у пациенток, входящих в группу высокого риска по развитию ВТЭО. Наиболее частые осложнения гестации: угроза прерывания беременности (составила 22%, 18%, 19% соответственно исследуемым годам), развитие преэклампсии, плацентарной недостаточности, что согласуется с данными зарубежных авторов [2].

С состоявшимися дебютами тромбозов различной локализации во время беременности после стационарного лечения в отделении сосудистой терапии БСМП и ККБ№1 на прием пришли 33 беременные (23,4% из числа беременных с высоким риском ВТЭО и 0,6% от всех беременных, пришедших на прием в связи с патологией гемостаза). Все эти пациентки имели факторы риска по развитию ВТЭО. У двух пациенток с антифосфолипидным синдромом, которые принимали профилактические дозы НМГ, по 5 мг метипреда, тромбоз произошел на фоне роста титра АФА, что диктовало необходимость увеличения дозы гормонов до 15 мг.

Несмотря на высокий удельный вес осложнений беременности, у этих пациенток, за исследуемый период,

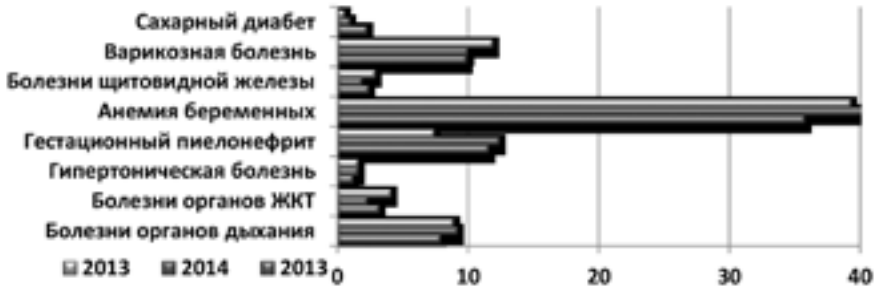

Рисунок 1. Структура экстрагенитальной патологии

Рисунок. 2. Структура врожденных форм тромбофилии (по данным КДО за 2013-2015 г.)

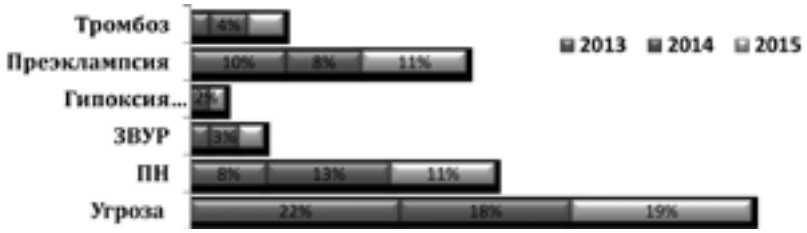

Рисунок. 3. Осложнения гестации

не было ни одного случая перинатальной и материнской смертности.

Как видно из рисунка 4, частота преждевременных родов у женщин с риском развития ВТЭО выше, чем в общей популяции. Конечно, это связано с изменениями в системе гемостаза, которые потенцируют развитие осложнений беременности [3]. Причем частота очень ранних преждевременных родов в сроке гестации 22-27 недель беременности была невелика и составила: 2%, 6% и 3% (соответственно 2013-2015 гг.) от общего количества родов, что не превышает показатели в общей популяции.

В большинстве случаев женщины с риском ВТЭО были родоразрешены через естественные родовые пути. Около 1/3 исследуемых беременных родоразрешены оперативным путем, что не имело достоверных различий за 2013-2015 гг.

Профилактика ВТЭО после родов. После родов всем женщинам следует рекомендовать документированную оценку факторов риска в отношении ВТЭО после родов. При проведении антикоагулянтной терапии во время беременности возобновить ее необходимо не ранее чем через 4–6 часов после самопроизвольных родов и через 8–12 часов после операции кесарева сечения для минимизации геморрагических осложнений. В случае высокого риска послеродовых ВТЭО необходимо проводить профилактику ВТЭО в течение 6 недель после родов; в случае умеренного риска ВТЭО проводить профилактику ВТЭО в течение 1 недели после родов в сочетании с механической профилактикой ВТЭО (компрессионный трикотаж или перемежающаяся пневматическая компрессия).

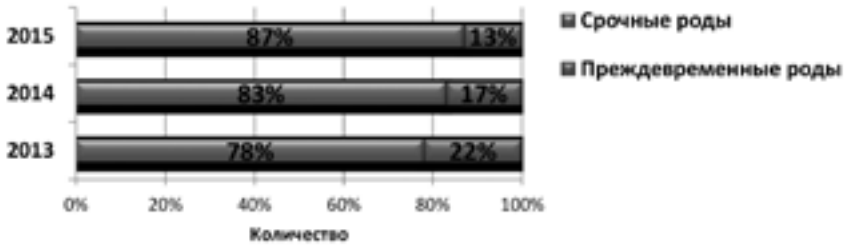

Рисунок. 4. Сроки родоразрешения

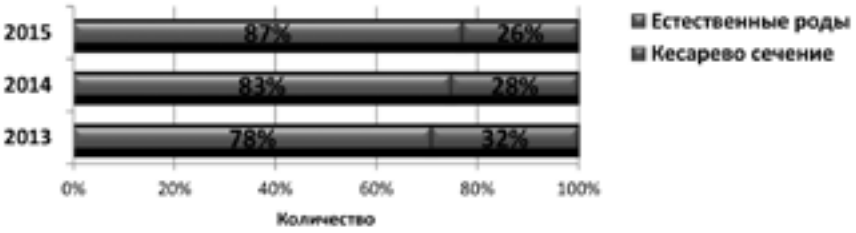

Рисунок 5. Метод родоразрешения

Таблица 2 Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в дородовом и послеродовом периоде

Масса тела(кг)		Эноксапарин (клексан)	Дальтепарин	Надропарин
Дозы для профилактики*	<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
	50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
	91–	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
	131–	80 мг ежедневно*	10000 ЕД ежедневно*	9500 МЕ ежедневно
	>170	0.6 мг/кг/сутки*	75 ЕД/кг/сутки*	86 ЕД/кг/сутки
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг		40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 часов
Терапевтическая доза***		1 мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5 мг/кг/ежедневно после родов	100 ЕД/кг/каждые 12 часов или 200 ЕД/кг/ежедневно после родов	86 ЕД/кг/каждые 12 часов

Выводы

1. Рост числа беременных женщин в более позднем репродуктивном возрасте влечет за собой и рост числа экстрагенитальной патологии, в том числе и патологии системы гемостаза.

2. Рост нарушений со стороны системы гемостаза связан с мультифакториальными причинами:

- отягощенный преморбитный фон (наличие у женщин 4 и более факторов риска по развитию ВТЭО),
- использование в практике новейших методов обследования: генетические методы исследования полиморфизма генов, расширенное исследование гемостаза, определение маркеров антифосфолипидного синдрома,
- рост беременных после вспомогательных репродуктивных технологий и др.

3. Отмечается рост процента осмотра беременных женщин в ранние сроки, что позволяет своевременно выявлять тяжелый нарушения в системе свертывания крови, которая может привести, в том числе, к материнской смертности вследствие тяжелых осложнений на фоне беременности.

4. Динамическое наблюдение и адекватное ведение беременных с очень высоким и высоким риском развития ВТО:

- снижает частоту ранних преэмбриональных и эмбриональных потерь, развития осложнений гестации;
- играет большую роль в снижении перинатальной и материнской смертности.

5. Все женщины, входящие в группу высокого риска, родоразрешены в специализированном родильном доме (родильный дом ГКБ №20), а также в ЛПУ 3 уровня (перинатальный центр).

6. За исследуемый период у беременных группы высокого риска по развитию ВТЭО не было случаев перинатальной и материнской смертности. ■

Каскаева Дарья Сергеевна *– к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО.* ***Тутынина Ольга Васильевна*** *– к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО.* ***Жирова Наталья Владимировна*** *– к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО.* ***Киселева Елена Юрьевна*** *– к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО. Автор, ответственный за переписку: Жирова Н.В. e-mail: meduniver-10@mail.ru, тел.: 8(950)438-39-82*

Литература:

1. *Makatsariya A., Baimuradova S., Bitsadze V., Dolgushina N., Petreykov E., Akinshina S. The role of pregestational management and use of low molecular weight heparin in patients with fetal loss syndrome. Thrombosis Research. 2007; 119(1): 110. doi: 10.1016/S0049-3848(07)70094-4.*
2. *Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2006; 33(3): 443-56. doi: 10.1016/j.ogc.2006.05.010.*
3. *Makatsariya A., Baimuradova S., Bitsadze V., Akinshina S.. Combination of von Willebrand's disease with genetic forms of thrombophilia in patients with fetal loss syndrome. Thrombosis Research. 2007; 119(1): 110-11. doi: 10.1016/S0049-3848(07)70095-*
4. *Сексяев Н.Е., Болотов И.С., Некрутенко Л.А., Каракулова Ю.В., Данилова М.А. Клиническое наблюдение синдрома снеддона при серонегативном антифосфолипидном синдроме. Уральский медицинский журнал. 2017. № 10 (154). С. 63-65.*
5. *Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с тромбофилией на основе обоснования акушерских клинических протоколов. Уральский медицинский журнал. 2011. № 4 (82). С. 68-71.*
6. *Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В. Генетические тромбофилии: типичные ошибки и заблуждения в клинической практике. Уральский медицинский журнал. 2016. № 2 (135). С. 11-13.*