

Профилактика тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде при наследственных тромбофилиях

**Е. В. Быстрова, А. А. Степанова,
А. Н. Дробинская, Н. М. Пасман,
А. В. Шаклеин, С. М. Кустов**

*Городская клиническая больница №1,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

Физиологическая беременность сопровождается гиперкоагуляцией, наиболее выраженной в III триместре. Возникающие гестационные осложнения, экстрагенитальная патология могут приводить к нарушениям в кровотоке (венозный тромбоз), сосудистой стенке (гипотония, повреждение эндотелия) и факторов свертывания, таких как повышенные уровни фактора VII, VIII, X, Виллебранда, и пониженные уровни активности естественных антикоагулянтов (протеин С и протеин S).

Кроме того, естественная гиперкоагуляция может сочетаться с наследственными или приобретенными дефектами в антикоагулянтной системе – тромбофилиями. Из наследственных дефектов, связанных с тромбозом, наибольшей тромбогенной активностью обладают мутации C1691A в гене фактора V, мутации G20210A в гене протромбина, мутации C677T и мутации A1298C в гене MTHFR, а также врожденные и приобретенные дефицит антитромбина III, протеина С и S.

Легочная эмболия остается основной причиной материнской смертности в странах Западной Европы, тромбоэмболические осложнения при беременности являются важной причиной материнской заболеваемости. Результаты многоцентровых когортных исследований показали, что частота тромбоэмболических осложнений (ТЭО) колеблется от 0,6 до 1,3 случаев на 1 000 родов. Хотя эта цифра достаточно низка, она представляет собой десятикратное увеличение риска развития ТЭО по сравнению с небеременными сопоставимого возраста. Мета-анализ показывает, что две трети тромбозов глубоких вен нижних конечностей происходят на дородовом этапе, причем риск его развития одинаков во время всех триместров беременности. Однако тром-

боэмболия легочной артерии в 43–60 % случаев наблюдается в течение 4–6 недель после родов.

Риск повышенного тромбообразования после родоразрешения является общепринятым и составляет 6 недель.

В систематическом обзоре 9 исследований, которые оценивали риск развития ТЭО у беременных женщин с наследственной тромбофилией, показано, что у всех женщин с наследственными тромбофилиями, за исключением гомозиготной мутации MTHFR (MTHFR C677T), выявляется статистически значимое увеличение риска ТЭО. При гомозиготной мутации фактора V Лейдена риск развития ТЭО варьируется от 9 % до 16 %, в то время как при сочетании гетерозиготной мутации фактора V Лейдена и протромбина G20210A составляет около 4 % случаев.

Значим риск развития венозной тромбоэмболии при наследственных тромбофилиях.

Распространенность тромбофилий, при которых риск развития ТЭО повышен, является чрезвычайно низкой, поэтому при их диагностировании следует тщательно подбирать терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Разработаны рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений на основе семейного анамнеза и персональных обследований. Согласно этим рекомендациям, женщины с АФС во время данной или предыдущей беременности должны получать профилактическую дозу НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина. При гомозиготных мутациях в генах Фактор V Лейдена или протромбина 20210 и у имеющихотягощенный семейный анамнез проводится до- и послеродовая терапия лечебными дозами НМГ или варфарина, при отсутствии семейного анамнеза осуществляется профилактика только в течение 6 недель после родов профилактическими дозами НМГ. Женщинам с другими мутациями генов гемостаза необходимо проходить тщательный мониторинг, по результатам которого определяется необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений.

В РФ имеются клинические протоколы (2014), по которым акушеры-гинекологи определяют необходимость и срок проведения профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами в послеродовом периоде. В некоторых случаях родильницам, которые не входят в

группу риска развития ТЭО, назначение низкомолекулярных гепаринов не проводится.

В настоящем исследовании мы изучили, в каких случаях рекомендуется проведение профилактики ТЭО до 6 недель в послеродовом периоде при наследственных тромбофилиях и у пациенток, у которых диагностика тромбофилии не проводилась.

Цель исследования. Усовершенствовать тактику ведения родильниц с генетическими и приобретенными гематогенными тромбофилиями с целью снижения тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин в возрасте от 18 до 42 лет. Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали следующие тесты: исследования уровня D-димера и РФМК.

При обследовании беременные были разделены на группы: основная группа – 50 родильниц с диагностированными наследственными тромбофилиями; контрольная группа – 50 родильниц, у которых обследование на наследственные тромбофилии во время беременности не проводилось. Критерием исключения из этой группы послужил отягощенный семейный тромбогенный анамнез и пациентки, которые во время беременности получали терапию НМГ по поводу гематогенной тромбофилии.

Критерием исключением из обеих групп явилось наличие многоплодной беременности в данное время.

Результаты. В основной группе первобеременные, первородящие составили 36 % ($n = 18$), повторнобеременные, первородящие 34 % ($n = 17$), повторнобеременные, повторнородящие 30 % ($n = 15$). Беременность в естественном цикле наступила у 76 % родильниц ($n = 38$), индуцированная в программе ВРТ – у 24 %, из них у 16 % методом ВРТ было ЭКО и ИКСИ, у 8 % – ИИСМ.

Родильницы основной группы родоразрешены через естественные родовые пути в 52 % случаев ($n = 26$), при этом в двух случаях проводилось ручное обследование стенок полости матки по поводу дефекта последа, в одном случае применена система родовспоможения KIWI по поводу слабости потуг. Кесарево сечение выполнено в 48 % случаев ($n = 24$), плановые операции выполнены в 67 % случаев ($n = 16$), экстренные – в 33 % случаев ($n = 8$). Основными показаниями для выполнения операции кесарева сечения явились отягощенный акушерско-

гинекологический анамнез (бесплодие, беременность, индуцированная в программе ВРТ), наличие неполноценных рубцов на матке после операции кесарева сечения и консервативной миомэктомии, признаки внутриутробной гипоксии, по данным КТГ, первичная слабость родовой деятельности, неподдающаяся медикаментозной коррекции, клинически узкий таз II степени несоответствия по Колгановой, дисфункция лонного сочленения и наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии (сахарный диабет 1 типа). Стоит отметить, что в основной группе ни одна беременная не родоразрешена по поводу прогрессирования симптомов тяжелой преэклампсии, что может косвенно указывать на то, что наличие мутации в системе генов гемостаза заставляет врачей женских консультации более внимательно обследовать и контролировать пациенток. Преждевременные роды произошли в 3 случаях (6 %).

Мультигенные наследственные тромбофилии в основной группе составили ровно 50 %. По частоте встречаемости полиморфизмов на 1-м месте отмечены мутации генов фолатного цикла, выявленные у 28 % лиц ($n = 14$), гомо- и гетерозиготные мутации в гене PAII – в 28 % ($n = 14$), значительно реже диагностировались мутации в гене фибриногена – 6 % ($n = 3$), в гене протромбина – 8 % ($n = 4$), фактора V Лейдена – 4 % ($n = 2$). Во время беременности терапию НМГ получали лишь 36 % ($n = 18$), три из них в лечебной дозировке в непрерывном режиме. У одной из этих пациенток выявлено привычное невынашивание беременности в анамнезе и гетерозиготная мутация в генах MTHFR и MTRR, у двух других – гомозиготные мутации в генах протромбина и PAII.

Семейный тромбогенный анамнез отягощен у 10 % родильниц ($n = 10$). Хотя факт отягощенного тромбогенного анамнеза установлен при постановке на учет в женскую консультацию, расширенного обследования на гемостаз, назначения НМГ во время беременности у этих пациенток не проводилось.

Кровопотеря в родах составила 310 ± 150 мл. Ранних и поздних гипотонических кровотечений в послеродовом периоде не отмечалось.

Наиболее частыми осложнениями гинекологического анамнеза во всех группах пациенток были медицинские аборт, инфек-

ции, передающиеся половым путем, эндометриоз, воспалительные заболевания матки и придатков.

В контрольной группе первобеременные, первородящие составили 36 % ($n = 18$), повторобеременные, первородящие – 14 % ($n = 7$), повторобеременные, повторородящие – 50 % ($n = 25$). Беременность в естественном цикле наступила в 98 % случаев ($n = 49$). Беременность, индуцированная в программе ВРТ, в 2 % (ЭКО и ИКСИ), что свидетельствует о том, что у пациенток, которые участвуют в программах ВРТ, чаще всего проводят полный комплекс обследования, в том числе на мутации генов гемостаза.

Через естественные родовые пути в контрольной группе родоразрешены 60 % ($n = 30$) родильниц, в одном случае выполнено ручное обследование стенок полости матки по поводу полного плотного прикрепления плаценты. Операция кесарева сечения произведена в 40 % случаев ($n = 20$), плановые и экстренные операции выполнены в одинаковом процентном соотношении. Показаниями для оперативного родоразрешения в большинстве случаев явилось наличие декомпенсированной соматической патологии, такой как cancer colli uteri, ангиома височной доли головного мозга, черепно-мозговая травма в анамнезе, миастения, эпилепсия, сахарный диабет. Прооперированы по поводу прогрессирования симптомов тяжелой преэклампсии три пациентки. Так же показаниями для оперативного родоразрешения явились наличие неполноценных рубцов на матке после операции кесарева сечения, и прогрессирование симптомов внутриутробной гипоксии у плода.

Преждевременные роды произошли в 2 % случаев.

Кровопотеря в родах составила 254 ± 129 мл. При сравнении двух групп отличия в кровопотере статистически незначимы ($p > 0,05$).

При сравнении гемостазиограммы определены следующие показатели.

В основной группе:

Показатель	До родоразрешения	После родоразрешения	p
D-димер, мг/дл	2,19 $\pm 0,13$	3,98 $\pm 0,24$	< 0,05
РФМК, мг/100 мл	12,32 $\pm 1,48$	14,68 $\pm 1,62$	> 0,05

В контрольной группе:

Показатель	До родоразрешения	После родоразрешения	p
D-димер, мг/дл	0,98 $\pm 0,14$	1,67 $\pm 0,23$	< 0,05
РФМК, мг/100 мл	6,44 $\pm 1,32$	8,67 $\pm 1,48$	> 0,05

Данные показатели свидетельствуют в пользу того, что после родоразрешения в обеих группах пациенток отмечена тромбоцитопения. Показатели D-димера могут служить отправной точкой для решения вопроса о назначении и длительности курса НМГ в послеродовом периоде, что в нашем исследовании и проводилось. В основной группе самые высокие показатели уровня D-димера выявлены у родильниц, у которых диагностированы гомозиготные мутации в генах протромбина, фактора V Лейдена или при сочетании гетерозиготных мутаций этих генов с мутациями в других генах гемостаза, и у родильниц, у которых отмечались случаи тромбозомболических осложнений у ближайших родственников. При сравнении групп до родоразрешения уровень D-димера в основной группе превышал 55,25 % по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), после родоразрешения стал превышать 58,04 % ($p < 0,05$). Уровень РФМК также был выше в контрольной группе на 47,72 % и 40,94 % соответственно. В обеих группах родильницам при повышении уровня D-димера выше 2,0 мг/дл, ввиду высокого риска развития ТЭО, была назначена терапия НМГ в профилактической дозе на срок 6 недель послеродового периода.

Заключение. Риск развития тромбозомболических осложнений в послеродовом периоде повышается у абсолютно всех родильниц, несмотря на срок и метод родоразрешения. Критерием для назначения курса НМГ в послеродовом периоде является наличие семейного тромбозомбогенного анамнеза, мутации генов гемостаза (гомозиготная мутация в генах протромбина, фактора V Лейден или при сочетании гетерозиготных мутаций этих генов с мутациями других генов гемостаза) и при реологическом проявлении тромбоцитопении. Исследование уровня D-димера является золотым стандартом определения риска развития ТЭО и может быть использовано как диагностический критерий назначения НМГ.