

УДК 618.3: 616.151.511: 616.61

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

А.Л. Гурин, к.м.н.

Кафедра акушерства и гинекологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре литературы приведены данные о роли тромбофилических состояний в акушерстве и гинекологии, их распространенности и осложнениях.

Ключевые слова: тромбофилии, гемостаз, беременность, осложнения беременности.

Prevalence and complications of thrombophilias in obstetrics and gynecology are discussed in this review.

Key words: thrombophilia, hemostasis, gravidity.

Проблема тромбозов весьма актуальна для акушерства и гинекологии, особенно если они сопровождаются заболеваниями почек. Тромботические осложнения у беременных составляют 0,3-0,7%. В послеродовом периоде тромботические осложнения наблюдаются в 0,7-3,2% случаев, а смертельная тромбоэмболия легочной артерии – в 0,05-0,09% случаях. Тромбоэмболии с летальным исходом после нормальных родов имеют место в ~ 0,03% случаев.

Как же влияют тромбофилии на течение беременности и родов? По причине тромбофилии происходит до 55% репродуктивных потерь. С точки зрения акушерско-гинекологических нарушений, тромбофилии являются серьезным фактором риска таких явлений, как: 1) ранние преембрионические потери; 2) неудачные попытки ЭКО; 3) ранние и поздние выкидыши; 4) привычное невынашивание; 5) антенатальная гибель плода; 6) задержка развития плода; 7) фетоплацентарная недостаточность; 8) отслойка плаценты (80%); 9) инфаркт плаценты; 10) поздний гестоз (до 70%); 11) септические заболевания; 12) послеродовые тромбозы.

Чтобы лучше понять проблему тромбофилических состояний, необходимо вспомнить, что же такое гемостаз и как он «работает». Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови, с одной стороны, предупреждение и остановку кровотечений – с другой, путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях [4].

В гемостазе принимают участие стенка сосудов и система свертывания крови.

Факторы свертывания крови: I – фибриноген; II – протромбин; III – тканевой тромбопластин; IV – ионы кальция; V – проакцелерин (АС-глобулин); VII – проконвертин; VIII – антигемофильный глобулин; IX – плазменный тромбопластиновый компонент (фактор Кристмаса); X – фактор Стюарта-Прауэр; XI – плазменный предшественник тромбопластина; XII – фактор Хагемана; XIII – фибринстабилизирующий фактор, фибриназа [2].

Механизм гемостаза следующий [4]:

1) сосудисто-тромбоцитарный (первичный);

2) коагуляционный (вторичный).

В процессе остановки кровотечения оба механизма взаимосвязаны [2]. Тромбоцитарный тромб останавливает кровотечение лишь в микрососудах с низким артериальным давлением. В более крупных сосудах тромбоцитарный тромб не в состоянии обеспечить надежный гемостаз и здесь главенствующая роль принадлежит коагуляционному гемостазу. Существенная сторона гемостаза – ингибирование процессов свертывания крови (протеины С и S, антитромбин III). Ингибиторы сохраняют жидкое состояние крови в циркуляции, препятствуют переходу локального тромбообразования в распространенное.

К тромбофилиям относят нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов [3].

Тромбофилии встречаются достаточно часто. Существуют наследственные дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозу. Известно, что 15% населения планеты являются носителями гена мутации Лейдена [5, 9]. Кроме того, у многих людей не работает один из компонентов противосвертывающей системы (протеин С выключен из регуляции свертывания крови). От 7 до 15% населения планеты являются носителями генетических форм тромбофилии, которые не проявляются до наступления определенных условий (беременность).

Факторы риска тромбоэмболии глубоких вен (ТГВ) / тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [7, 8]:

- ♦ ТЭЛА/ТГВ в анамнезе
- ♦ варикозные вены
- ♦ онкологические заболевания
- ♦ характер и длительность операции
- ♦ послеоперационные осложнения
- ♦ общая анестезия
- ♦ возраст старше 35 лет
- ♦ ожирение
- ♦ дегидратация/полицитемия
- ♦ инфекция/сепсис
- ♦ лечение эстрогенами
- ♦ недостаточность кровообращения
- ♦ дыхательная недостаточность
- ♦ постельный режим

- ♦ травма
- ♦ послеродовый период
- ♦ тромбофилии (у 8% больных ТГВ/ТЭЛА)
- ♦ беременность и роды
- ♦ осложнения беременности (гестоз, отслойка плаценты, задержка мертвого плода)
- ♦ нефротический синдром [6]

Кроме того, предрасположенность к ТГВ имеется при ряде приобретенных гематологических нарушений, таких как антифосфолипидный синдром и миелопролиферативные заболевания.

Больные с тромбофилией имеют высокий риск ТГВ и ТЭЛА. Они должны получать надлежащую профилактику в соответствии с клинической ситуацией [6].

Опасность развития венозных тромбоэмболических осложнений сохраняется после выписки больного из стационара при неустранимых предрасполагающих факторах.

Гестоз, отслойка плаценты, задержка мертвого плода являются предрасполагающими факторами для ТГВ/ТЭЛА, т.е. тромбофилии. По современным представлениям поздний гестоз в 70% случаев, а преждевременная отслойка плаценты в 80% являются следствием тромбофилий. Данный вопрос до сих пор остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время выделено большое число первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу. Дифференциация этих форм патологии принципиально важна, поскольку разные виды тромбофилий, несмотря на подчас очень сходные клинические проявления, требуют применения совершенно разных методов профилактики, лечения и различных способов полного выздоровления пациентов. В настоящее время происходит существенное методическое «перевооружение» клинической гемостазиологии и расшифровка механизмов многих тромбофилий. В свою очередь, опыт клинического обследования подобных больных указывает на необходимость разграничения простых и комбинированных вариантов этих видов патологии [6]. Первые из них характеризуются одним маркерным нарушением в системе гемостаза, тогда как вторые – комбинацией нескольких первичных нарушений, в связи с чем именно такие комбинированные формы характеризуются в большинстве случаев наибольшей тромбоопасностью. Наличие таких форм делает необходимым во всех случаях проводить развернутое выявление всех возможных тромбофилических сдвигов.

В настоящее время обнаружены генетические дефекты следующих факторов свертывания крови, приводящие к наследственным тромбофилиям: 1) антитромбин III (полное отсутствие или изменение количества); 2) протеин C (полное отсутствие или изменение количества); 3) протеин S; 4) кофактор гепарина II; 5) фибриноген; 6) плазминоген;

7) активатор плазминогена (t-PA); 8) фактор Хагемана; 9) факторы тромбоцитов; 10) простациклин; 11) APC-резистентность фактора V; 12) гомоцистеинемия [6].

Выделяют следующие ведущие тромбогенные нарушения и виды тромбофилий [1]:

1. Гемореологические формы, характеризующиеся полиглобулией, повышением гематокритного показателя, повышением вязкости крови и/или плазмы (в сочетании с гипертромбоцитозом или без него);

Первый этап распознавания (скрининг): измерение вязкости крови и плазмы, определение количества клеток крови и гематокрита.

2. Формы, обусловленные нарушениями тромбоцитарного гемостаза, связанные с гипертромбоцитозом, повышением агрегационной функции тромбоцитов (спонтанной и под воздействием основных агонистов), уровнем и мультимерностью фактора Виллебранда;

Первый этап распознавания (скрининг): подсчет количества тромбоцитов, измерение их агрегации под воздействием малых доз АДФ и ристомидина.

3. Формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов – протеинов C и S, антитромбина III, TFPI;

Первый этап распознавания (скрининг): определение активности антитромбина III, скрининг нарушений в системе протеина C.

4. Формы, связанные с дефицитом или аномалией плазменных факторов свертывания крови – аномалией фактора Va и резистентностью его к активированному протеину C, аномалией фактора II, тромбогенными дисфибриногенемиями;

Первый этап распознавания (скрининг): скрининг нарушений в системе протеина C; тромбиновое и анцистроновое (рептилазовое) время свертывания, определение времени лизиса фибрина.

5. Формы, связанные с нарушениями фибринолиза – дефицитом или аномалией тканевого активатора плазминогена (ТПА) и самого плазминогена, избытком их ингибиторов;

Первый этап распознавания (скрининг): определение времени спонтанного и индуцированного стрептокиназой лизиса эуглобулинов, XIIa-калликреин зависимо фибринолиза, манжеточная проба;

6. Формы, связанные с повышением активности и недостаточной инактивацией фактора VII (проконвертин) [4].

Наряду с указанными выше «примитивными» тромбофилиями имеется большое число форм, преимущественно приобретенных, характеризующихся сложными нарушениями в разных звеньях системы гемостаза. К ним относятся следующие группы тромбофилий:

7. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные, в том числе так называемый антифосфолипидный синдром;

Первый этап распознавания (скрининг): определение волчаночного антикоагулянта.

8. Паранеопластические формы (синдром Труско и др.);

9. Метаболические формы – диабетические ангиопатии, гиперлипидемические формы, тромбофилия при гипергомоцистеинемии и др.;

10. Ятрогенные (в т.ч. медикаментозные) формы – при приеме гормональных контрацептивов, гепариновой тромбоцитопении, фибринолитической терапии, при лечении L-аспарагиной и др. [4].

Клинически все тромбофилии характеризуются рецидивирующими множественными тромбозами разной локализации, тромбозами в бассейне легочной артерии, инфарктами органов, развивающимися, как правило, у больных сравнительно молодого возраста. Выраженность тромбофилий, частота и тяжесть тромбозов зависят от степени гематологических нарушений и сопутствующих (фоновых) состояний, патологических процессов и воздействий.

При физиологически протекающей беременности наблюдается перестройка функционирования системы гемостаза, которая имеет адаптивный характер [9]. С конца II триместра, в III триместре и родах, происходит увеличение прокоагулянтной активности системы гемостаза и снижение фибринолитической активности крови, что выражается следующими изменениями:

1. Увеличение прокоагулянтной активности системы гемостаза:

- ♦ появление хронометрической и структурной гиперкоагуляции;

- ♦ увеличение уровня факторов I, II, V, VII, X, XII на 150-200%;

- ♦ увеличение уровня VIII фактора на 250-300%;

- ♦ увеличение первичной и вторичной агрегации тромбоцитов, повышение скорости агрегации;

2. Снижение фибринолитической активности крови:

- ♦ снижение активности циркулирующих активаторов фибринолиза;

- ♦ снижение содержания антитромбина III на 70-75%.

Таким образом, физиологические изменения, происходящие при нормально протекающей беременности схожи с изменениями, наблюдающимися при тромбофилиях. Да и сама беременность часто способствует манифестации генетического дефекта при тромбофилии. Из литературных данных следует, что:

- ♦ беременность в целом, а особенно, если сопровождается воспалительными процессами почек, повышает риск тромбозов осложнений в 6 раз;

- ♦ риск тромбозов осложнений после кесарева сечения в 10-15 раз выше, чем после родоразрешения через естественные родовые пути.

Профилактика: выявление лиц с тромбофилией и семей с склонностью к тромбозам, своевремен-

ное определение вида тромбофилии, массовый их скрининг позволяют эффективно предупреждать и лечить тромбозы. Устранение провоцирующих и способствующих проявлению болезни факторов (хронические очаги инфекции, в том числе пиелонефриты, борьба с гипокинезией, ожирением, чрезмерными физическими нагрузками, охлаждением, отказ от внутривенных манипуляций и приема гормональных противозачаточных препаратов), своевременное подключение к традиционной антитромботической терапии и профилактике коррекции реологических свойств крови, заместительной криоплазменной терапии и плазмо- или цитофореза позволяют значительно облегчить течение тромбофилии, обеспечить предупреждение или быстрое купирование тромбозов.

Прогноз зависит от формы и тяжести тромбофилии, эффективности лечения основных и фоновых форм патологии (хронического пиелонефрита, полицитемии и др.), степени дефицита основных антикоагулянтов и активаторов фибринолиза, нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки и крови. При тяжелых формах больные часто гибнут или инвалидизируются в молодом и среднем возрасте от тромбозов и инфарктов органов. Своевременное распознавание сути заболевания и проведение заместительной терапии и гемокоррекции значительно улучшают прогноз.

К сожалению, сегодня скрининг, позволяющий выявить тромбофилию, недоступен широкому кругу врачей практического здравоохранения. Но если у женщины в анамнезе имеется тяжелый гестоз, гестационный пиелонефрит, синдром потери плаценты, отслойка плаценты, HELLP-синдром, если эта патология отмечается у близких родственников, то необходимо проводить скрининг на тромбофилию.

Литература

1. Баркаган, З.С. Классификация и основы диагностики гематогенных тромбофилий: [электронный документ] / З.С. Баркаган, А.П. Момот // www.medinternet.ru/image/1042/
2. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / Москва. «Медицина». – 1985. – Т. 1. – 447 с.
3. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / Москва. «Медицина». – 1985. – Т. 2. – 367 с.
4. Дмитриев, В.В. Практическая коагулопатия / Минск: Беларуская навука – 2004. – 543 с.
5. Зыкова, Е.С. Новые аллель-специфические праймеры для обнаружения мутации Leiden в экзоне 10 гена фактора V при тромбофилиях / Е.С. Зыкова и др. / Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23. – С. 205-210.
6. Патрушев, Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики: [электронный документ] / Л.И. Патрушев // www.rmj.ru/articles_2036.htm.
7. Bergqvist, D. / Postoperative thromboembolism. Berlin: Springer-Verlag. – 1983. – 234 p.
8. Clagett, G.P. / Prevention of thromboembolism. // G.P. Clagett et al. Chest 1995. – 108(suppl.). – P. 312-334.
9. Louise Wilkins-Haug, MD. Hereditary thrombophilia and negative outcomes of pregnancy / OBG management. – 2003. - No 4. – Vol. 15. - P. 21-24.

Поступила 14.05.06