

С.В. Баринов, В.Т. Долгих, И.В. Медяникова

Омская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов беременности у женщин с гестационными коагулопатиями

Цель исследования: добиться уменьшения числа неблагоприятных исходов беременности у женщин с генетически детерминированными и гестационными изменениями в системе гемостаза. **Пациенты и методы:** основную группу составили 98 пациенток с акушерскими осложнениями на фоне изменений показателей скрининговой коагулограммы. У 63 беременных нарушения в системе гемостаза не корректировались, у 35 пациенток лечебная тактика определялась клинической ситуацией и результатами лабораторно-инструментального исследования системы гемостаза. **Результаты:** наследственные формы тромбофилии выявлены у 85% пациенток с акушерскими осложнениями. Носительство редкого аллеля гена MTHFR-677 в 2 раза увеличивает риск развития неблагоприятных исходов беременности; у гетерозиготных носителей полиморфизма PAI-1 риск в 1,5 раза выше. Прогностические возможности параметров тромбозластографии (чувствительность 80%, специфичность 82%) оказались выше, чем у лабораторных тестов. Наибольшей прогностической возможностью при определении неблагоприятного исхода беременности обладает показатель плотности фибринового сгустка — максимальная амплитуда. **Выводы:** у женщин с акушерскими осложнениями, ассоциированными с нарушениями в системе гемостаза, лечебно-диагностическая тактика с использованием тромбозластографии позволяет оценить все этапы свертывания и фибринолиза, выбрать патогенетически обоснованную антикоагулянтную терапию и уменьшить число неблагоприятных исходов беременности.

Ключевые слова: акушерские осложнения, гемостаз, генетическая тромбофилия, антитромботическая терапия, тромбозластография. (Вестник РАМН. 2014; 5–6: 102–106)

102

Введение

Научный интерес к проблеме акушерских осложнений возрастает в связи с появлением новых диагностических возможностей, позволяющих уточнить этиологические факторы и по-новому подойти к выяснению патогенетических механизмов осложнений второй половины беременности, неустановленный генез которых, по данным многих авторов, составляет 25–57% [1–3].

В последние годы большое внимание уделяют nasledующим дефектам плазменных белков крови, которые

обуславливают предрасположенность к тромбообразованию и являются самостоятельным фактором риска развития тромбозов [4–6].

Нарушение функции естественных антикоагулянтов и смещение равновесия в системе гемостаза в сторону протромботического состояния приводит к дисбалансу между процессами фибринообразования и фибринолиза, что результирует в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшего функционирования плаценты, которые представляют многоступенчатый процесс эпителиально-гемостазиологических взаимодействий [7–9].

S.V. Barinov, V.T. Dolgikh, I.V. Medyannikova

Omsk State Medical Academy, Russian Federation

Clinical Management of Disorders Hemostasis-Related with Obstetric Complications

Background: The aim of the study was the reduction of adverse pregnancy outcomes in women with gestational and genetically determined changes in the hemostatic system. **Patients and methods:** The study group comprised 98 patients with obstetric complications on the background of changes in the parameters of coagulation screening. In 63 pregnant women, hemostatic disorders were not corrected, in 35 patients medical tactic defined clinical situation and the results of laboratory and instrumental studies of the hemostatic system. **Results:** Hereditary thrombophilia detected in 85% of patients with obstetric complications. Carriage of the rare allele of MTHFR-677 2-fold increased risk of adverse pregnancy outcomes; heterozygous carriers of polymorphism PAI-1 — 1,5 times more. The prognostic parameters thrombelastographic (sensitivity 80%, specificity 82%) were higher than in laboratory tests. To determine the most predictive of adverse pregnancy outcome has a density of fibrin clot — the maximum amplitude. **Conclusions:** In women with obstetric complications associated with disturbances in the hemostatic system, medical diagnostic tactics using c thrombelastographic evaluates all stages of coagulation and fibrinolysis, allows you to select a reasonable pathogenetic anticoagulant therapy and reduce the number of adverse pregnancy outcomes.

Key words: obstetric complications, hemostasis, genetic thrombophilia, antithrombotic therapy, thromboelastography. (Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 102–106)

В связи с этим заслуживает внимания оценка структурных свойств образующегося сгустка по данным тромбозластографии [10–13]. Плотность сгустка — результат взаимозависимых процессов системы гемостаза, в т.ч. инициация коагуляции, образование тромбина и фибрина, активация фибрин-тромбоцитарных взаимодействий и фибринолиза.

Цель исследования: разработать меры по профилактике акушерских осложнений и улучшению исходов беременности на основании изучения значимости генетически детерминированных форм тромбофилии и гестационных изменений в системе гемостаза.

Пациенты и методы

Участники исследования

В Омской областной клинической больнице обследовано 98 пациенток с акушерскими осложнениями, у которых во время беременности выявили изменения показателей скрининговой коагулограммы (основная группа), и 45 женщин с физиологическим течением беременности, у которых лабораторные показатели соответствовали гестационным изменениям (контрольная группа). У 63 беременных основной группы нарушения в системе гемостаза не корректировались (группа A1), у 35 — лечебная тактика определялась клинической ситуацией и результатами лабораторно-инструментального исследования системы гемостаза (группа A2). Изучаемые осложнения: преэклампсия, замедленный рост плода, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, преждевременные роды. Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология, онкологические заболевания, острые инфекционные заболевания, предлежание плаценты. У всех женщин изучали генетические маркеры наследственной тромбофилии и оценивали результаты тромбозластографии.

Методы исследования

Исследование параметров системы гемостаза проводили в лаборатории гемостаза Областной клинической больницы: определяли число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПИ), концентрацию фибриногена, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Идентификацию наследственной тромбофилии осуществляли методом полимеразной цепной реакции с проведением рестрикционного анализа амплифицированных фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты генов-кандидатов предрасположенности к развитию тромботических состояний: *F5:1691G >A (Arg506Gln)* — коагуляционного фактора V (*LEIDEN*); *F2:20210G >A* — коагуляционного фактора II, протромбина; *SERPINE1(PAI-1): -675 5G >4G* — ингибитора активатора плазминогена, тип 1; *MTHFR: 677 C >T (Ala222Val)* — гена метилтетрагидрофолатредуктазы.

Тромбозластограмму регистрировали на приборе TEG 5000 (Haemoscope Corp., США). Для проб венозной крови, стабилизированной цитратом натрия, использовали каолиновые кюветы (Haemoscope Corp., США). В стационарную чашечку помещали стандартную кювету, в которую вносили 20 мкл 0,2 моль раствора хлорида кальция и 340 мкл каолинактивированной цитратной крови, затем опускали стержень датчика (рис. 1, а). При постоянной температуре 37 °С чашечка совершала медленные колебания; когда в кювете формировался сгусток, стержень начинал вращаться вместе со сгустком. Профиль коагуляции оценивали по 5 основным параметрам тромбозластограммы (рис. 1, б).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов программ SPSS v. 17.0 и STATISTICA v. 6.0. Для количественных признаков применяли оценку средних арифметических: среднее (M), среднеквадратиче-

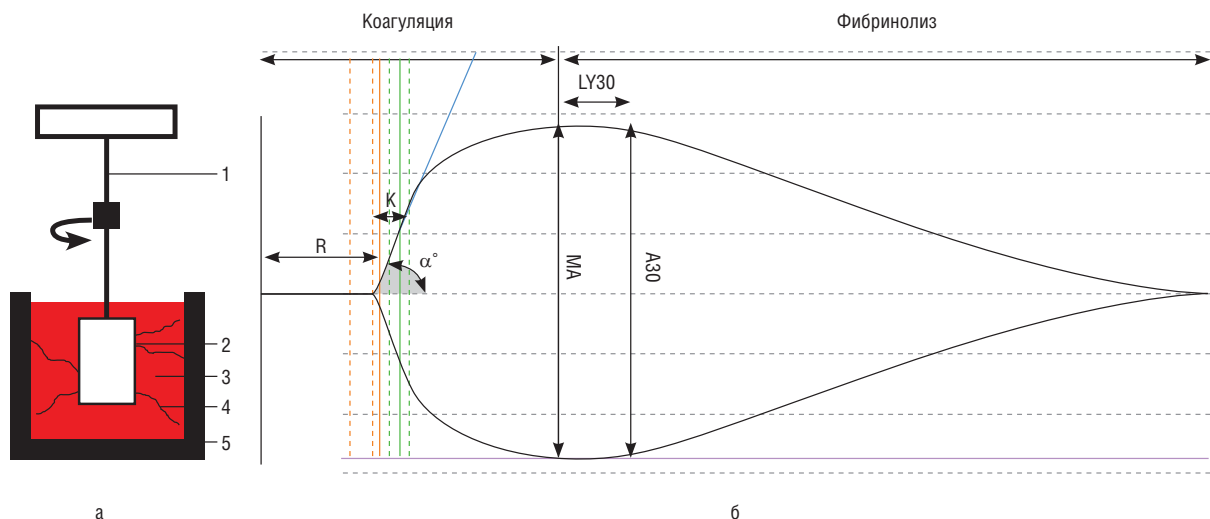


Рис. 1. Технические и методологические принципы тромбозластографии.

а. Устройство тромбозластографа: 1 — торсионная нить, 2 — стержень, 3 — кровь, 4 — нити фибрина, 5 — чашечка тромбозластографа. б. Нормальная тромбозластограмма: R — время реакции от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм; K — время свертывания крови, необходимое для увеличения сигнала амплитуды от 2 до 20 мм; угол α — скорость увеличения плотности фибринового сгустка; MA — максимальная амплитуда; LY30 — процент тридцатиминутного лизиса сгустка.

ское отклонение (SD). Для описания распределений, не являющихся нормальными, пользовались показателями медианы и перцентилей [Me (25%; 75%)]. Для проверки нормальности распределения использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Сравнения количественных и порядковых переменных осуществляли с применением непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни (*U*), Вилкоксона (*W*). В случаях категориальных переменных оценивали значение критерия χ^2 Пирсона, учитывая степени свободы (df). Прогностическую способность гемокоагуляционных показателей оценивали с помощью ROC-анализа по величине площади под кривой (Area Under Curve, AUC) с двусторонними 95% доверительными интервалами (CI). Значимость рассчитывали с учетом критического значения $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемый контингент основной группы был сопоставим по основным параметрам. Средний возраст женщин составил $28,5 \pm 5,4$ года, из них 75,5% проживали в сельской местности. Среди беременных с физиологическим течением преобладали (51,1%) городские жительницы в возрасте $26,5 \pm 5,6$ лет. В основной группе первобеременных (19,4%) и первородящих (37,8%) было меньше, чем в контрольной группе (44,4 и 60%, соответственно).

Особенностью репродуктивной функции 79 (80,6%) обследованных повторно беременных пациенток являлась высокая частота неблагоприятных исходов и осложнений беременности в анамнезе. У 35,7% из них диагностирован синдром потери плода, у 14,3% — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Структура невынашивания была представлена самопроизвольным прерыванием беременности на разных сроках (40,3%), неразвивающейся беременностью (49,6%), неонатальной смертностью (10,1%) как осложнением преждевременных родов (33,4%), преэклампсией (38,6%), плацентарной недостаточностью (28%).

Тромботические осложнения в анамнезе имели место у 7,1% пациенток (5 человек в группе А1 и 2 — в А2), из них в 4 случаях тромботические осложнения были ассоциированы с беременностью. Семейный тромботический анамнез был отягощен у 43,9% беременных. Родственницы по материнской линии 17,4% наблюдаемых основной группы имели осложнения в течение беременности.

Роды через естественные родовые пути произошли у 48% беременных основной и 97,8% женщин группы контроля. Плановое кесарево сечение выполнено 1 (2,2%) пациентке контрольной группы и 40 (40,8%) беременным основной группы. В 11 случаях потребовалось срочное родоразрешение: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($n = 2$), неэффективное родовозбуждение ($n = 4$), дистресс плода в родах ($n = 4$), клинически узкий таз ($n = 1$).

Средняя масса тела детей контрольной группы при рождении составила 3327 ± 302 г. В группе с акушерскими осложнениями вес новорожденных был меньше: 3059 ± 834 г. Новорожденные основной группы имели более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ($6,9 \pm 1,0$ и $7,6 \pm 0,7$ баллов, соответственно), чем дети контрольной группы ($7,7 \pm 0,5$ и $8,1 \pm 0,4$ баллов, соответственно). В раннем неонатальном периоде 19 (19,4%) детей, рожденных от женщин с поздними

осложнениями беременности, нуждались в дополнительной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, они были переведены на второй этап выхаживания.

Генотипирование позволило установить наследственные формы тромбофилии у 44 (85,4%) пациенток с акушерскими осложнениями. Между женщинами с акушерскими осложнениями и женщинами с физиологическим течением беременности не были обнаружены значимые различия в частоте полиморфизмов коагуляционных факторов F2 (OR = 1,8; 95% CI 0,7–4,6; $p > 0,05$) и F5 (OR = 1,9; 95% CI 0,7–5,5; $p > 0,05$).

Носительство редкого аллеля гена *MTHFR-677* (OR = 2,1; 95% CI 1,7–2,6; $p < 0,01$) в 2 раза увеличивает риск развития неблагоприятных исходов гестационного периода. Женщины — гетерозиготные носители полиморфизма *PAI-1* (OR = 1,7; 95% CI 1,4–2,2; $p < 0,01$) имеют значимо больший риск развития акушерских осложнений, при этом гомозиготные генотипы гена *PAI-1* не были связаны с рассматриваемым риском.

При осложнениях второй половины беременности уже на раннем сроке беременности коагуляционные изменения скрининговых тестов указывали на повышение вязкости крови и интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания: увеличение концентрации основного субстрата коагуляции, фибриногена; активация общего пути свертывания, укорочение тромбинового времени. Гемокоагуляционные результаты тромбоэластографии у беременных основной группы отличались разнонаправленностью изменений; коагулопатии были зарегистрированы в 69,7% наблюдений.

Для сравнения рабочих характеристик изучаемых тестов были построены ROC-кривые зависимости исходов беременности от результатов коагуляционных тестов. Площадь под ROC-кривой для плотности фибринового сгустка — максимальная амплитуда (AUC = 0,9; 95% CI 0,83–0,95; $p < 0,001$) — была больше, чем у любого из рассмотренных гемокоагуляционных показателей. Оптимальным порогом классификации для параметра плотности фибринового сгустка — максимальной амплитуды — является точка отсечения 64,4. Данный порог характеризуется чувствительностью 80,3% и специфичностью 81,8%.

Анализ структурных свойств образующегося сгустка по данным тромбоэластографии позволил сделать заключение о необходимости гемокоррекции у беременных группы А2.

- Учитывая высокий уровень носительства редкого аллеля гена метилтетрагидрофолатредуктазы *MTGFR, C677T* среди исследуемых, всем женщинам была рекомендована диета, обогащенная фолатами, и проводилась профилактика фолатдефицитных состояний. Беременным с генотипами, гомозиготными по редкому аллелю *677T*, в каждом триместре назначались 3-недельные курсы фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут, витамина B₆ (пиридоксин) по 20 мг/сут, витамина B₁₂ (цианокобаламин) по 100 мкг/сут.
- Дезагрегантная терапия назначалась при увеличении максимальной амплитуды (МА) > 65 мм: ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сутки (МА = 65–70 мм) и 150 мг/сутки (МА > 70 мм).
- При структурной гиперкоагуляции (МА > 65 мм и LY30 > 3%) проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами: эноксапарин натрия вводился подкожно в дозе 20 мг/сутки пациенткам с массой тела до 70 кг, в дозе 40 мг/сутки —

при массе тела более 70 кг. Введение препарата прекращалось за 24 ч до родоразрешения и возобновлялось через 8 ч после родов. В послеродовом периоде все пациентки получали антикоагулянтную профилактику соответственно степени тромбогенного риска.

Сокращение срока беременности в группе А1 (36,9±2,9 нед), по сравнению с группой А2 (38,2±0,8 нед), было обусловлено числом преждевременных родов (26,5%). Течение беременности у 5 (14,3%) женщин группы А2 осложнилось преэклампсией умеренной степени, у 3 (8,6%) пациенток — замедленным ростом плода. В процессе ведения беременности у 4 (11,4%) женщин зарегистрировано снижение кровотока в маточных артериях ІВ-степени. У 2 (5,7%) пациенток при неизменном маточно-плацентарном кровотоке отмечено преждевременное созревание плаценты и симметричная гипотрофия на сроке 36–37 нед. Путем операции кесарева сечения были родоразрешены 10 (28,6%) пациенток. Показанием для оперативного родоразрешения были нестойкость рубца на матке ($n=8$), миопия высокой степени ($n=2$). Родились 35 живых детей, средняя масса которых составила 3180±250 г. Новорожденные были оценены по шкале Апгар: 7–8 баллов — 20%, 8–9 баллов — 80%. Ранний неонатальный период протекал без особенностей.

Обсуждение

Распространенность полиморфизмов *F5* и *F2* при различных исходах гестации отличает полученные результаты от известной тенденции нарастания частоты мутантных аллелей со степенью тяжести акушерских осложнений [1, 5, 6]. Низкий диапазон полиморфизмов плазменных факторов, протестированных в данной работе, не может позволить однозначно указывать на различия в распространенности генетических факторов в европейской популяции, как и не должен способствовать абсолютизированию благоприятной тенденции в исследуемой популяции. Прежде всего, мы не можем исключить вмешивающего воздействия — критериев отбора проводимого исследования.

В настоящее время трудно объяснить повышение в исследуемой выборке частоты сочетания двух патологических аллелей *MTHFR* и *PAI-1*. Полиморфизм *MTHFR*, достигающий в популяции 36%, приводит к повышению в крови концентрации гомоцистеина — серосодержащей аминокислоты, участвующей в обмене метионина. Высокий уровень гомоцистеина в плазме крови является известным атерогенным и тромбогенным фактором риска [4]. Мажорная *4G*-мутация в промоторной области гена *PAI-1*, доля которой среди беременных составляет 42%, сопровождается нарушением процесса транскрипции и повышением концентрации в крови ингибитора активатора плазминогена, что само по себе является фактором тромбогенного риска [3–6]. Носительство редкого аллеля гена *MTHFR* в 2 раза увеличивает риск развития неблагоприятных исходов беременности; у гетерозиготных носителей полиморфизма *PAI-1* риск выше в 1,5 раза.

Проведенное среди беременных генотипирование показало, что наследственные формы тромбофилии имеют 85% пациенток с акушерскими осложнениями, что может являться независимым фактором риска развития акушер-

ских осложнений. Аллельный вариант *677T* гена *MTHFR* и *4G/5G*-полиморфизм гена *PAI-1* вносят значительный вклад в развитие акушерского риска в исследуемой популяции, а также могут быть учтены при разработке патогенетически обоснованных мер профилактики гестационных осложнений.

В конце прошлого века тромбоэластограф был модифицирован, автоматизирован процесс обработки данных, что существенно расширило практическое использование этого метода [2–5]. За последние годы из данных зарубежной литературы определен интерес представляет применение тромбоэластографии в акушерской практике [6–9]. В 2000 г. была одобрена для клинического применения и утверждена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) система TEG 5000 (Haemoscope Corp., США) [9–11]. В соответствии с приказами МЗ РФ № 808н от 2009 г. и № 919н от 2012 г. тромбоэластограф включен в «Стандарт оснащения отделений анестезиологии-реанимации, отделений реанимации и интенсивной терапии, операционного блока и клинико-диагностических лабораторий стационаров». Однако отечественных источников по данному вопросу в доступной литературе недостаточно [2, 3, 14].

Прогностические возможности параметров тромбоэластографии (чувствительность 80%, специфичность 82%) оказались выше, чем у лабораторных тестов. Наибольшей прогностической возможностью определения неблагоприятного исхода беременности обладает показатель плотности фибринового сгустка — максимальная амплитуда.

Полученные данные позволили разработать комплексный подход к клиническому использованию тромбоэластографии у женщин с акушерскими осложнениями, ассоциированными с коагуляционными нарушениями. Лечебно-диагностическая тактика с использованием тромбоэластографии в сравнении с традиционным подходом позволила не только оценить все этапы свертывания и фибринолиза и выбрать патогенетически обоснованную антикоагулянтную терапию у данной группы наблюдаемых, но также уменьшить число неблагоприятных исходов беременности.

Заключение

Наследственные формы тромбофилии имеют 85% пациенток с акушерскими осложнениями, что может являться независимым фактором риска развития акушерских осложнений. Носительство редкого аллеля гена *MTHFR* в 2 раза увеличивает риск развития неблагоприятных исходов беременности; у гетерозиготных носителей полиморфизма *PAI-1* риск выше в 1,5 раза.

При изменениях в гемостазиологических тестах у пациенток с акушерскими осложнениями с целью диагностики гестационной коагулопатии рекомендована тромбоэластография. Необходимость коррекции гемостазиологических нарушений определяют на основании параметров образующегося сгустка (чувствительность 80%, специфичность 82%).

Беременным с акушерскими осложнениями на фоне наследственной тромбофилии показана патогенетически обоснованная коррекция гемостазиологических нарушений: назначение низкомолекулярного гепарина и/или ацетилсалициловой кислоты в комплексе с фолиевой кислотой, витаминами группы В.

REFERENCES

1. McLintock C., James A.H. Obstetric hemorrhage. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 1441–1451.
2. Makatsariya A.D., Beloborodova E.V., Baimuradova S.M. *Giperhomotsisteinemiya i oslozhneniya beremennosti* [Hyperhomocysteinemia and Pregnancy Complications]. Moscow, Triada-Kh, 2005. 216 p.
3. Medyannikova I.V., Barinov S.V., Dolgikh T.I., Polezhaev K.L., Ralko V.V. *Narusheniya sistemy gemostaza v akusherskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei* [Hemostasis System Disorder in Obstetrical Practice: Guideline]. Moscow, Litterra, 2014. 128 p.
4. Medyannikova I., Barinov S., Gudinova J. Predictors of Obstetrical Complications: A Prospective Cohort Study. *J. Clin. Gynecol. Obstet.* 2014; 3 (1) :14-21.
5. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 182–192.
6. Lindqvist P.G., Svensson P., Dahlback B. Activated protein C resistance — in the absence of factor V Leiden — and pregnancy. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 361–366.
7. Barinov S.V., Dolgikh V.T., Medyannikova I.V. *Zhurn. akusherstva i zhen. boleznei — Journal of obstetrics and women diseases.* 2013; 62(6): 5–12.
8. Roeloffzen W.W., Kluin-Nelemans H.C., Mulder A.B., de Wolf J.T. Thrombocytopenia affects plasmatic coagulation as measured by thrombelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2010; 21: 389–397.
9. White H., Zollinger C., Jones M., Bird R. Can thrombelastography performed on kaolin-activated citrated samples from critically ill patients provide stable and consistent parameters? *Int. J. Lab. Hematol.* 2010; 32: 167–173.
10. Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2010; 24: 27–40.
11. Devine P.C. Obstetric hemorrhage. *Semin. Perinatol.* 2009; 33: 76–81.
12. Butwick A., Ting V., Ralls L.A., Harter S., Riley E. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2011; 112: 1040–1047.
13. Rajpal G., Pomerantz J.M., Ragni M.V., Waters J.H., Vallejo M.C. The use of thromboelastography for the peripartum management of a patient with platelet storage pool disorder. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011; 20: 173–177.
14. Podol'skii Yu.S. *Obshch. reanimatol — General Intense Care.* 2012; 8(4): 103–110.

FOR CORRESPONDENCE

Barinov Sergei Vladimirovich, PhD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 of Omsk State Medical Academy.

Address: 12, Lenin Street, Omsk, RF, 644043; **tel.:** +7 (3812) 35-91-93, **e-mail:** barinov_omsk@mail.ru

Dolgikh Vladimir Terent'evich, Honoured Scientist of RF, PhD, professor, Head of the Pathophysiology with course of clinical pathophysiology of Omsk State Medical Academy.

Address: 12, Lenin Street, Omsk, RF, 644043; **tel.:** +7 (3821) 24-06-58, **e-mail:** prof_dolgih@mail.ru

Medyannikova Irina Vladimirovna, MD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 of Omsk State Medical Academy.

Address: 12, Lenin Street, Omsk, RF, 644043; **tel.:** +7 (3812) 35-91-94, **e-mail:** medyannikova_i@mail.ru