
РАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОК АКУШЕРСКОГО ПРОФИЛЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИЙ

Н.В. Башмакова, Н.В. Путилова

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства
и младенчества Минздравсоцразвития РФ
ул. Репина, 1, Екатеринбург, Россия, 620028

С целью оценки эффективности различных вариантов противотромботической терапии в профилактике и лечении гестационных осложнений у пациенток с тромбофилией была пролечена 671 пациентка, 117 из которых получали лечение, начиная с прегравидарного этапа, и 554 – только при беременности, по мере обращения (II–III триместр). В зависимости от варианта медикаментозной противотромботической терапии были сформированы 3 подгруппы: пациентки, в лечении которых использовались низкомолекулярные гепарины (НМГ), НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты и гепариноиды (сулодексид). Все препараты назначались в минимальных терапевтических дозах. Способ набора материала – простая рандомизация методом конвертов. Эффективность терапии оценивали по динамике изменений в системе гемостаза и характеру кровообращения в системе «мать–плацента–плод». В результате исследования установлено, что как на прегравидарном этапе, так и во время беременности монотерапия сулодексидом является наиболее предпочтительной, так как воздействуя на все звенья системы гемостаза, позволяет существенно улучшить общий свертывающий потенциал крови и снизить тем самым удельный вес тяжелых осложнений гестации.

Ключевые слова: тромбофилия, плацентарная недостаточность, низкомолекулярные гепарины, гепариноиды.

Проблема тромбозов и тромбоэмболий занимает значительное место в практической медицине, в том числе и в акушерско-гинекологической практике [1; 5].

Частота тромботических осложнений при беременности составляет 0,3–0,7%, тромбоэмболии легочных артерий – 0,1–0,9%. Риск развития тромбоэмболических осложнений после кесарева сечения в 15 раз превышает таковой после родоразрешения через естественные родовые пути и достигает 8,5%. В послеродовом периоде частота тромбозов достигает 0,7–5,0%, тромбоэмболии легочных артерий – 0,1% [3; 4; 8; 11].

Высока частота тромбоэмболических осложнений и в гинекологии. С тромбозами приходится встречаться при неадекватном назначении гормональной терапии, при злокачественных новообразованиях, септических со-

стояниях, а также в послеоперационном периоде. После гинекологических операций, проведенных без профилактики тромбоэмболических осложнений, частота тромбозов достигает 18–22% [3; 8; 9; 11].

За последнее время взгляды на патогенез тромбофилических состояний претерпели значительные изменения. Это связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Благодаря этим открытиям выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, среди которых одно из первых мест занимают акушерские осложнения: привычная потеря плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые формы первичной плацентарной недостаточности, HELLP-синдром и др. [4–7; 10].

Очевидно, что большое количество осложнений, связанных с тромбофилиями, требует тщательного формирования групп риска, полноценного обследования и рациональной тактики ведения таких женщин.

Несмотря на это общепринятой единой схемы коррекции гемостазиологических нарушений, сопряженных с тромбофилиями в акушерстве на сегодня не существует. В терапии используются препараты различных групп, однако, многие из них носят однонаправленный характер и не позволяют учитывать все звенья патогенеза коагулопатий, обусловленных различными вариантами тромбофилических состояний [2; 7–9; 11; 13].

Отсутствие единой унифицированной, патогенетически обоснованной схемы ведения этого контингента больных явилось основанием для продолжения поиска наиболее оптимальных способов профилактики и коррекции тяжелых перинатальных повреждений матери и плода, связанных с патологией системы гемостаза.

Целью нашего исследования в связи с вышесказанным явилась оценка эффективности различных вариантов противотромботической терапии в профилактике и лечении гестационных осложнений у пациенток с тромбофилией.

Материал и методы исследования. В исследование участвовали пациентки с различными формами тромбофилий и высоким интегральным показателем коагуляции (ИПК), отражающим суммарные коагулопатические изменения во всех звеньях системы гемостаза у этого контингента больных (n = 671).

Вычисление ИПК с учетом степени информативности определенных параметров гемостазиограммы при различных формах тромбофилий является оригинальной разработкой нашего института (оформлена заявка на изобретение, получена приоритетная справка). По нашим данным, ИПК позволяет не только прогнозировать тромбогенные осложнения гестации у пациенток с дефектами гемостаза, но и контролировать эффективность лечебных

мероприятий. При ИПК < 1 риск тромбозов оценивается как низкий, при ИПК ≥ 1 – риск тромбозов высокий (чувствительность 86%, специфичность 76%, эффективность 81%).

Из 671 пациентки 117 человек получали лечение, начиная с прегравидарного этапа, 554 – только при беременности, по мере обращения (II–III триместр).

В зависимости от варианта медикаментозной противотромботической терапии пациентки все пациентки были разделены на несколько подгрупп при помощи простой рандомизации методом конвертов:

– **1М подгруппа (n = 223)** – пациентки, которым в качестве противотромботической терапии применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ);

– **2М подгруппа (n = 235)** – пациентки, которым в сочетании с НМГ назначались препараты ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс АСС);

– **3М подгруппа (n = 213)** – пациентки, антикоагулянтная терапия которым проводилась гепариноидами (сулодексид).

Эффективность и переносимость терапии оценивали по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии: состояние системы гемостаза и характер кровообращения в системе «мать–плацента–плод» контролировались до начала терапии и через 2–3 нед. лечения, структура и тяжесть гестационных осложнений оценивались на протяжении беременности.

В качестве оценочного теста внутреннего звена гемостаза использовался ИПК, функциональное состояние эндотелия оценивалось по количеству свободных (десквамированных) эндотелиоцитов и агрегационной активности тромбоцитов, контроль за биофизическим профилем плода и состоянием фетоплацентарного комплекса осуществлялся на основании результатов ультразвукового исследования с доплерометрией.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате исследования определены достоверные различия в противотромботическом воздействии препаратов различных групп (табл. 1).

На фоне лечения НМГ (1М подгруппа, n = 223) отмечено снижение ИПК с $1,58 \pm 0,07$ до $1,25 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), что характеризует снижение общего свертывающего потенциала за счет внутреннего и фибринолитического звена гемостаза. Количество десквамированных эндотелиоцитов и агрегационная активность тромбоцитов у пациенток этой подгруппы оставались высокими, практически не отличаясь от исходного уровня, что свидетельствует о выраженной прокоагулянтной активности эндотелия и имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане тромбозов микрососудистого русла. Эффективность терапии составила 64%.

При добавлении к НМГ препаратов ацетилсалициловой кислоты (2М подгруппа, n = 235), помимо снижения ИПК (с $1,74 \pm 0,06$ до $1,26 \pm 0,05$ при $p < 0,001$), отмечено умеренное снижение степени (с $97,55 \pm 2,22\%$ до $89,56 \pm 2,16$, при $p < 0,05$) и скорости (с $76,25 \pm 3,77\%/мин$ до $72,58 \pm 3,79\%/мин$, при $p < 0,05$) агрегации тромбоцитов, при сохраняющемся высоком прокоа-

гулянтном состоянии эндотелия – количество свободных эндотелиоцитов остается высоким ($13,75 \pm 0,40$ кл/100мкл против $15,23 \pm 0,44$ кл/100мкл исходно, при $p > 0,05$). Эффективность этого варианта терапии составила 79%.

Таблица 1

Сравнительная оценка воздействия различных вариантов противотромботической терапии на состояние системы гемостаза (M ± m)

Показатель	1М подгруппа (n = 223) НМГ		2М подгруппа (n = 235) НМГ + тромбоасс		3М подгруппа (n = 213) сулодексид	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИПК	$1,58 \pm 0,07$	$1,25 \pm 0,06^{**}$	$1,74 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,05^{**}$	$1,47 \pm 0,08$	$0,71 \pm 0,07^{**}$
Тромбоциты	$224,48 \pm 5,11$	$232,42 \pm 6,36$	$216,27 \pm 5,22$	$256,24 \pm 5,53^{**}$	$226,44 \pm 5,97$	$260,41 \pm 6,56^{**}$
Степень агрегации (%)	$96,44 \pm 1,94$	$95,58 \pm 2,15$	$97,55 \pm 2,22$	$89,56 \pm 2,16^*$	$94,92 \pm 2,19$	$82,07 \pm 2,86^{**}$
Время агрегации (мин)	$6,04 \pm 0,22$	$5,81 \pm 0,20$	$6,10 \pm 0,21$	$6,48 \pm 0,20$	$6,40 \pm 0,22$	$7,07 \pm 0,24^*$
Скорость агрегации (%/мин)	$73,98 \pm 3,92$	$70,63 \pm 3,14$	$76,25 \pm 3,77$	$72,58 \pm 3,79^*$	$78,65 \pm 4,36$	$58,73 \pm 2,23^{**}$
Эндотелиоциты (кл/100мкл)	$15,3 \pm 0,46$	$14,81 \pm 0,41$	$15,23 \pm 0,44$	$13,75 \pm 0,40$	$13,92 \pm 0,54$	$7,71 \pm 0,29^{**}$

Примечание: * – разница отличий до и после лечения достоверна при $p < 0,05$; ** – разница отличий до и после лечения достоверна при $p < 0,001$.

У пациенток 3М подгруппы, (n = 213) на фоне терапии сулодексидом достигнуто максимальное снижение ИПК, с $1,47 \pm 0,08$ до $0,71 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). Кроме того, обращает на себя внимание выраженное влияние препарата на функциональное состояние эндотелия: количество десквамированных эндотелиоцитов значительно уменьшилось, до $7,71 \pm 0,29$ кл/100мкл, против $13,92 \pm 0,54$ кл/100мкл исходно, при $p < 0,001$, агрегационная активность тромбоцитов существенно снизилась за счет удлинения времени агрегации с $6,40 \pm 0,22$ мин. до $7,07 \pm 0,24$ мин ($p < 0,05$), уменьшения скорости (с $78,65 \pm 4,36\%/мин$ до $58,73 \pm 2,23\%/мин$) и степени (с $94,92 \pm 2,19\%$ до $82,07 \pm 2,86\%$) агрегации при $p < 0,001$. Это обстоятельство свидетельствует об активации антикоагулянтных свойств эндотелия и характеризует ангиопротективный эффект препарата. Эффективность терапии сулодексидом составила 88%.

На этапе прегравидарной подготовки на фоне терапии НМГ в течение месяца удалось достичь референтных значений ИПК (менее 1) только у 9 пациенток (24,3%), на фоне терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты – у 16 пациенток (42,1%), на фоне лечения сулодексидом у 26 больных (61,9%) (рис. 1).

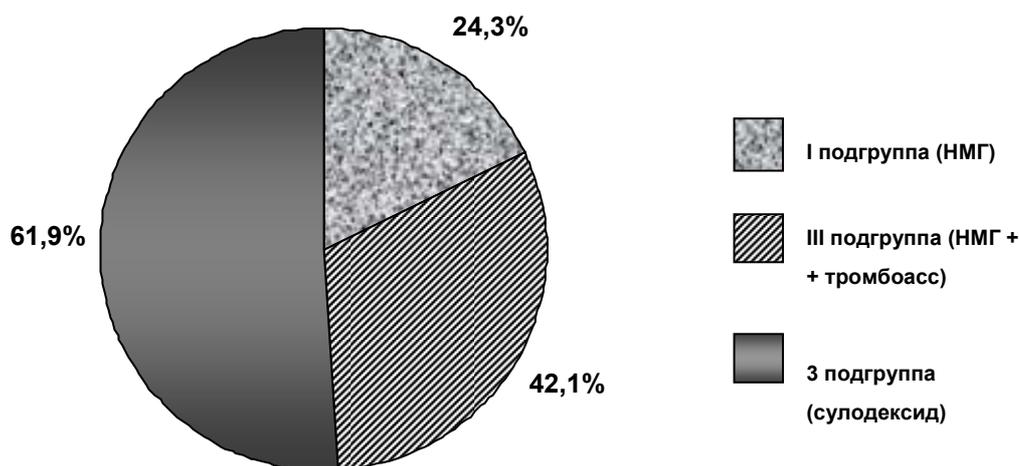


Рис. 1. Сравнительная характеристика эффективности противотромботической терапии по подгруппам на прегравидарном этапе (ИПК < 1)

Таким образом, по воздействию на систему гемостаза монотерапия НМГ является менее предпочтительной по сравнению с другими вариантами противотромботической терапии у пациенток с тромбофилиями, так как не охватывает все звенья патогенеза формирования тромботического процесса.

У этой категории больных может рассматриваться сочетанная терапия НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты, особенно во время беременности, или, что более предпочтительно, монотерапия сулодексидом, являющимся производным гликозамингликанов (ГАГ). Известно, что в организме клетки ГАГ синтезируются и выделяются на поверхность эндотелиоцитами, чем в значительной степени определяются антикоагулянтные свойства эндотелия.

Кроме того, немаловажным преимуществом сулодексидом является наличие таблетированной формы, что определяет неинвазивный способ введения и возможность амбулаторного использования.

На этапе прегравидарной подготовки преимущественной является терапия сулодексидом, так как позволяет за короткий срок добиться значимого снижения ИПК (менее 1).

Во время беременности, на фоне терапии сулодексидом, плацентарная недостаточность (ПН) не развилась совсем в 45,7% случаев. У 54,3% пациенток была зарегистрирована ПН, в основном за счет компенсированной

формы – 41,3%. Формирование тяжелых форм ПН (суб- и декомпенсированная) диагностированы у 22 пациенток (13%), из которых в 12,2% случаев (21 пациентка) регистрировалась субкомпенсированная ПН и в 1 случае – декомпенсированная с формированием синдрома задержки развития плода (СЗРП) II степени и нарушения маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) III степени. Субкомпенсированная форма ПН у пациенток этой подгруппы характеризовалась формированием СЗРП I степени в 85,7% случаев, на фоне НМПК IA в 72,2%, НМПК IB в 16,6%, НМПК II в 11,1% и СЗРП II степени у 3 пациенток, из которых в 2 случаях (66,7%) регистрировалось НМПК IA и у 1 пациентки – НМПК II. Необходимо отметить, что тяжелых СЗРП и нарушений кровотоков в системе «мать–плацента–плод» III степени у пациентов этой подгруппы отмечено не было (табл 2.).

Таблица 2

Сравнительная характеристика развития осложнений гестации на фоне различной противотромботической терапии у пациенток с тромбофилией

Показатель	1М подгруппа (n = 186) НМГ	2М подгруппа (n = 197) НМГ + тромбоасс	3М подгруппа (n = 171) сулодексид
ПН 0	37 (19,8%)*	74 (37,6%)	78 (45,7)***
ПН компенс.	50 (26,7%)	64 (32,5%)**	71 (41,3%)***
ПН субкомп.	87 (47,1%)*	54 (27,4%)	21 (12,2%)***
СЗРП I	51 (58,6%)*	43 (79,6)	18 (85,7%)***
НМПК IA	23 (45,1%)	22 (51,2%)*	13 (72,2%)***
НМПК IB	17 (33,3%)	12 (27,9%)*	3 (16,6%)***
НМПК II	11 (21,6%)	9 (20,9%)**	2 (11,1%)***
СЗРП II	36 (41,4%)*	11 (20,3%)**	3 (14,3)***
НМПК IA	8 (22,2%)*	5 (45,4%)	2 (66,7%)***
НМПК IB	13 (36,1%)	4 (36,4)	0
НМПК II	15 (41,7%)*	2 (18,2%)	1 (33,3%)
ПН декомп.	12 (6,4%)*	5 (2,5%)**	1 (0,8%)***
СЗРП II	8 (66,7%)	4 (80%)**	1 (100%)***
СЗРП III	4 (33,3)	1 (20%)	0
НМПК III	12 (6,4%)*	5 (2,5%)**	1 (0,8%)***
Гестоз лег. степ.	31 (16,7%)*	19 (9,6%)	8 (4,6%)***
Гестоз сред. степ.	26 (14%)*	10 (5,1%)	5 (2,9%)***
Гестоз тяж. степ.	8 (4,3)*	2 (1,01%)	0

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й подгруппы; ** – $p < 0,05$ при сравнении 2-й и 3-й подгруппы; *** – $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 3-й подгруппы.

При монотерапии НМГ во время беременности, ПН сформировалась в 80,2% случаев, причем больше, чем в половине случаев (53,5%) регистриро-

вались тяжелые формы: 47,1% – субкомпенсированная и 6,4% – декомпенсированная, против 12,2 и 0,8% соответственно на фоне монотерапии сулодексидом. Субкомпенсированная ПН у пациенток, получавших НМГ в 41,4% случаев проявлялась СЗРП II степени, на фоне сочетанного нарушения кровотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле (НМПК IB 36,1% и НМПК II 41,7%). СЗРП I степени при этой форме ПН встречался в 58,6%, также с преобладанием сочетанного нарушения кровотоков: НМПК IB – 36,1% и НМПК II – 41,7%. Кроме того, в 6,4% случаев констатировалась декомпенсированная ПН с тяжелой формой НМПК (отсутствие диастолического компонента в артерии пуповины) и формированием в 66,7% СЗРП II и в 33,3% СЗРП III.

При терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) также, как и по результатам исследования системы гемостаза, получены промежуточные результаты. Без ПН беременность выносили 37,6% пациенток, наличие ПН отмечалось в 62,4% случаев из которых в 32,5% ПН была компенсированная, в 27,4% – субкомпенсированная, в 2,5% – декомпенсированная. У пациенток с субкомпенсированной ПН в 79,6% случаев встречался СЗРП I степени практически в равных долях сочетающийся с НМПК IA (51,2%) и НМПК IB и II (48,8%). СЗРП II диагностирован у 20,3% пациенток, в сочетании с НМПК IA в 45,4% случаев, с НМПК IB в 36,4%, с НМПК II в 18,2%. У 5 пациенток зарегистрирована декомпенсированная ПН с отсутствием диастолического компонента в артериях пуповины и формированием СЗРП II у 4 пациенток и СЗРП III у одной.

Кроме того, в подгруппе лечения сулодексидом достоверно реже развивался гестоз – 7,5% против 35% при терапии НМГ и 15,7% при терапии НМГ в сочетании с тромбоассом ($p < 0,05$), при полном отсутствии тяжелых форм. В группе монотерапии НМГ течение беременности осложнилось гестозом тяжелой степени у 4,3% пациенток, в группе терапии НМГ в сочетании с тромбоассом – у 1,01% ($p < 0,05$). Гестоз средней степени тяжести в 1 подгруппе (НМГ) встречался в 14% случаев против 5,1% во 2 подгруппе (НМГ+тромбоасс) и 2,9% в 3-й подгруппе (сулодексид) при $p < 0,05$.

Значительно реже у пациенток в подгруппе терапии сулодексидом встречался и гестоз легкой степени – 4,6%, против 9,6% на фоне сочетанной терапии НМГ и тромбоассом и 16,7% на фоне монотерапии НМГ ($p < 0,05$).

Таким образом, сравнение результатов лечения у беременных с тромбофилией путем воздействия на систему гемостаза препаратами различных групп показывает, что так же, как и на прегравидарном этапе, монотерапия сулодексидом является наиболее предпочтительной т.к. являясь патогенетически обоснованной, позволяет существенно снизить удельный вес тяжелых осложнения гестации.

У этой категории больных во время беременности также может применяться сочетанная терапия НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты,

с учетом воздействия на первичное и коагуляционное звено гемостаза, однако сравнительная эффективность этого варианта лечения и терапии гепариноидами (сулодексид) составляет 50,6% в пользу сулодексида.

Монотерапия НМГ у беременных с тромбофилией, по результатам проведенного исследования, является наименее эффективной: сравнительная эффективность лечения НМГ и сулодексида составляет 70% в пользу сулодексида, а в сравнении с комбинированной терапией НМГ + препараты ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) – 61,8% в пользу комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.
2. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М., 2005.
3. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. и др. Тромбофилии в акушерской практике. Методические рекомендации / Под ред. Э.К. Айламазяна, Н.Н. Петрищева. – СПб., 2005. – С. 18–28, 39–40.
4. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М., 2006.
5. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям по акушерству. – М., 2007.
6. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск: Интел-Тек, 2007.
7. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога. Методические рекомендации. – Новосибирск, 2007. – С. 60–66.
8. Brenner B, Yunis J et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Feb. – P. 1538–7836.
9. Cris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // Blood. – 2005. – V. 103. – P. 3695–3699.
10. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy // Thromb Haemost. – 2005. – V. 86.
11. Fanquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment // Obstet. Gynecol. – 2006. – V. 100. – P. 408–413.
12. Lindqvist P., Merlo J. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss-is based on solid evidence // J. Thromb. Haemost. – 2005. – V. 3. – P. 221–223.
13. Lowe G.D.O. Circulating inflammatory markers of cardiovascular and non-cardiovascular disease // J. Thromb. Haemost. – 2005. – V. 3. – P. 1618–1627.

**RATIONAL ANTITHROMBOTIC THERAPY
IN PATIENTS OBSTETRIC PROFILE
WITH VARIOUS FORMS OF THROMBOPHILIA**

N.V. Bashmakova, N.V. Putilova

Repin Str., 1, Ekaterinburg, Russia, 620028

In order to assess the effectiveness of different options antithrombotic therapy in the prevention and treatment of gestational complications in patients with thrombophilia were treated with 671 patient, 117 of whom received treatment since pregravidal phase and 554 — only during pregnancy, as treatment (II–III trimester). Depending on the version of the antithrombotic drug therapy were formed 3 groups: patients in the treatment of which used low molecular weight heparins, low molecular weight heparins in combination with drugs acetylsalicylic acid and heparinoids (sulodexide). All medications administered at the minimum therapeutic doses. Way to set the material – a simple method of randomization envelopes. The effectiveness of treatment was evaluated by dynamic changes in the hemostatic system and the nature of the circulation in the maternal-placenta-fetus. The study found that both the pregravidal stage and during pregnancy sulodexide monotherapy is the preferred unnecessarily, impacting on all links of the hemostatic system, can significantly improve the overall capacity of the blood coagulation and thereby reduce the proportion of severe complications of gestation.

Keywords: thrombophilia, placental insufficiency, low molecular weight heparins, heparinoids.