



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

© М. Д. Андреева

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

■ В статье представлены результаты обследования 214 пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе (преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, неразвивающаяся беременность), у которых в рамках проведения профилактики повторных акушерских осложнений и неблагоприятного исхода беременности определялись молекулярные маркеры тромбофилии (ТАТ, Д-димер) и агрегационная активность тромбоцитов. Показано, что Д-димер повышен у 46,7%, ТАТ у 47,7%, агрегационная активность тромбоцитов у 52,6% таких пациенток даже до беременности и в I триместре. Определение повышенных уровней молекулярных маркеров тромбофилии является показанием к применению противотромботических препаратов и позволяет контролировать эффективность проводимой терапии.

■ **Ключевые слова:** Д-димер; ТАТ; тромбофилия; маркеры тромбофилии; преэклампсия; отслойка плаценты; антенатальная гибель плода; неразвивающаяся беременность.

CLINICAL VALUE OF DETERMINATION OF MARKERS OF A THROMBOPHYLIA AT PATIENTS WITH THE COMPLICATED PREGNANCY IN THE ANAMNESIS

© M. D. Andreyeva

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

■ The results of the survey of 214 patients with the complicated pregnancy (a preeclampsia, a premature detachment of placenta, antenatal fetal death, miscarriage) in the anamnesis are presented in the article. We determined the level of molecular markers of a thrombophilia (TAT, D-dimer) and aggregation activity of platelets and carried out antithrombotic therapy to these women. It is shown that 47,7% of such nonpregnant women and pregnant early terms have the high level of D-dimer, TAT — 46,7%, aggregation activity of platelets — 52,6%. Determination of the increased levels of molecular markers of a thrombophilia is the indication to application the antithrombotic therapy and allow to control efficiency of this therapy.

■ **Key words:** D-dimer; TAT; thrombophilia; markers of thrombophilia; preeclampsia; premature detachment of placenta; antenatal fetal death; miscarriage.

Введение

Расширение представлений об этиологии акушерских осложнений и выяснение роли тромбофилии в патогенезе репродуктивных потерь способствовало более широкому применению противотромботических препаратов в акушерской практике. Показанием к применению противотромботических препаратов у беременных служат выявление генетических маркеров тромбофилии — генетических мутаций и полиморфизмов, способствующих активации системы свертывания крови и/или циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) [2].

Бесспорно, что в таких случаях необходимым условием проведения патогенетической противотромботической профилактики является наличие высокоспециализированной лаборатории, позволяющей диагностировать генетические дефекты свертывания крови и уровни циркулирующих антифосфолипидных антител. Но и даже в случае выявления тромбофилических мутаций возникают

вопросы: когда начинать противотромботическую профилактику, какими препаратами, какой по длительности должна быть проводимая терапия, можно ли начинать в конкретном случае. И, конечно: какой должна быть доза применяемых препаратов?

Ответить на эти вопросы помогает гемостазиологическое исследование с определением уровней молекулярных маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов.

Выявление специфических молекулярных маркеров активации системы гемостаза, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови, позволяет решить проблему определения степени риска тромботических и акушерских осложнений, определиться с необходимостью проведения противотромботической профилактики, оценить ее эффективность, подобрать оптимальную дозу препарата [3].

Среди маркеров активации гемостаза наибольшее применение в клинической практике получили фибрин-мономер, ТАТ (тромбин-

антитромбин комплекс), Д-димер, для определения которых могут использоваться непосредственно стандартные образцы цитратной плазмы. Однако на определение практически всех из них, за исключением Д-димера, оказывает влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, что также является осложняющим фактором для получения адекватных и воспроизводимых результатов [2, 5].

На результаты определения Д-димеров — продуктов деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином, практически не влияют вышеперечисленные условия, что определило значимость оценки данного маркера в клинической практике для диагностики тромбоза. Кроме того, Д-димеры имеют наиболее длительный период жизни (около 6 ч), что позволяет проводить их определение с наибольшей степенью точности [3, 5].

Для определения Д-димера в лабораторной практике чаще применяются количественные методы ELISA и полуколичественные латексные тесты. Методы являются мануальными и позволяют отличить продукты фибринолиза от продуктов фибриногенолиза. Отрицательная диагностическая значимость теста на Д-димер колеблется от 78 до 100%. И она тем выше, чем больше чувствительность метода, что характерно для иммуноферментных методов исследования [1].

У здоровых людей концентрация Д-димеров не превышает 500 нг FEU (фибриноген эквивалентных единиц)/мл. Повышенная концентрация Д-димеров в плазме является свидетельством активации системы фибринолиза и генерации плазмينا, которой предшествует усилению коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [1, 3].

Высокий уровень Д-димера имеет место у большинства пациентов с тромбозом глубоких вен и легочной эмболией. Нормальные величины Д-димера исключают проявление тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), что дополнительно подтверждается отрицательными результатами клинических исследований [4].

Беременность со свойственной ей гиперкоагуляцией даже в физиологических условиях сопровождается повышением маркеров коагуляции [1, 2]. Это необходимо учитывать при оценке показателей маркеров тромбофилии у беременных. Однако повышение уровней молекулярных маркеров при неосложненном течении беременности отмечается не ранее второго триместра беременности [1]. В связи с этим, повышенные их уровни (ТАТ, Д-димеров и др.), выявленные у небеременных и в I триместре у пациенток, имеющих генетическую предрасположенность

к тромбозам, циркуляцию АФА и гипергомоцистеинемии, свидетельствуют о высоком риске тромботических и акушерских осложнений.

Материалы и методы

Мы определяли уровни молекулярных маркеров тромбофилии у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе и тромбофилией. Всего было обследовано 214 женщин, имевших тяжелые акушерские осложнения и неблагоприятные исходы беременности в анамнезе. Контрольную группу составили 50 соматически здоровых женщин с неотягоженным акушерским и тромботическим анамнезом. Возраст обследованных был от 21 до 39 лет.

Неблагоприятные исходы беременности в анамнезе у обследованных пациенток были представлены антенатальной гибелью плода (АГП) в сроки беременности от 22 недель — у 74 (34,6%) пациенток, неразвивающейся беременностью до 22 недель беременности — у 76 (35,5%) женщин. Из тяжелых акушерских осложнений в анамнезе у 68 (31,8%) пациенток была тяжелая форма преэклампсии, у 67 (31,3%) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), в том числе на фоне тяжелой преэклампсии с антенатальной гибелью плода. Кроме того, течение беременности в анамнезе осложнялось фето-плацентарной недостаточностью — у 85 (39,7%) женщин, задержкой внутриутробного роста плода — у 64 (29,9%), умеренной преэклампсией — у 62 (28,9%), отслойкой хориона на ранних сроках — у 58 (27,1%), самопроизвольным прерыванием беременности на ранних (до 12 нед.) и поздних (после 12 нед.) сроках беременности — у 84 (39,3%) и 22 (10,3%) соответственно. У 36 (16,8%) женщин роды в анамнезе были преждевременными, у 16 (7,5%) сопровождалась послеродовым кровотечением. 8 (3,7%) имели тромботические осложнения в послеродовом периоде.

Из 214 пациенток 116 женщин на момент консультации беременными не были. Они были обследованы и находились под нашим наблюдением с фертильного цикла на протяжении всей беременности. У остальных 98 пациенток на момент первой консультации и обследования срок беременности составлял от 6 до 13 нед. Они также были полностью обследованы и наблюдались далее нами до завершения беременности.

Для определения уровней молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димера), гомотеина использовался иммуноферментный метод. Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре по методу Вогн с индукторами агрегации: раствор аденозиндифосфата (АДФ)

1×10^{-3} М; адреналина 1×10^{-3} М; ристомицина. Определение АФА включало выявление волчаночного антикоагулянта, концентрации АФА (IgA, IgG, IgM) иммуноферментным методом (АФА, АТ к $\beta 2Gplа$, протромбину, аннексину V). Генетические мутации определялись полимеразной цепной реакцией.

Результаты

При первичной оценке состояния системы гемостаза у пациенток с осложнениями беременности в анамнезе уровень Д-димера был повышен у 46,7%: 51,3% пациенток с преэклампсией и АГП, 55,2% с ПОНРП, 30,3% с неразвивающейся беременностью; ТАТ — у 47,7, 54,4, 59,5, 49,3 и 28,9% соответственно; агрегационная активность тромбоцитов — у 52,6% пациенток: 58,8, 60,8, 56,7 и 35,5% соответственно.

Уровень Д-димера в среднем составил $2,1 \pm 0,4$ мкг/мл (в контрольной группе $0,5 \pm 0,5$). Более высоким уровень Д-димера был у пациенток с тяжелой формой преэклампсии в анамнезе и у пациенток с отягощенным тромботическим анамнезом.

Средние значения агрегационной активности тромбоцитов составили: с АДФ $52,0 \pm 5,1$; с ристомицином $50,3 \pm 3,0$; с адреналином $61,8 \pm 2,2$. Соответствующие показатели в контрольной группе: 38 ± 2 ; $40 \pm 1,5$ и $41 \pm 1,3$. Показатели общеоценочных тестов были близки по значениям таковым в контрольной группе.

Генетические дефекты гемостаза имели 72,1% обследованных пациенток с преэклампсией в анамнезе, 72,4% пациенток с неразвивающейся беременностью, 95,9% пациенток с АГП и 88,1% с ПОНРП. В структуре генетической тромбофилии у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе преобладали полиморфизмы генов, способствующие гипофибринолизу — PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена I типа) 675 4G/4G, фибриноген 455G/A и мутация MTHFR (метилентетрагидрофолат редуктазы) C677 T.

Гипергомоцистеинемия выявлена у 16,7% пациенток с преэклампсией в анамнезе, 19,2% — с АГП, 40% — с неразвивающейся беременностью и 20,9% — с ПОНРП; циркулирующая АФА — у 25,9, 42,6, 43,1 и 20,9% соответственно.

Определение повышенных уровней молекулярных маркеров тромбофилии демонстрировало высокую активность системы гемостаза у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе не только в I триместре, но и в отсутствие беременности. Нарушение баланса прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности на этапе инвазии трофобласта и имплантации может быть причиной неполноценной nidации

плодного яйца в эндометрий и предопределить в последующем развитие акушерских осложнений [2, 6].

Повышенная активность системы гемостаза по данным молекулярных маркеров тромбофилии рассматривалась нами как непосредственное показание к проведению противотромботической профилактики.

Пациенткам, которые наблюдались с фертильного цикла, противотромботическая профилактика проводилась в рамках комплексной подготовки к беременности, беременным пациенткам — в рамках комплексной профилактики гестационных осложнений, имевших место в анамнезе.

В фертильном цикле, в зависимости от состояния функции тромбоцитов, наличия циркуляции антифосфолипидных антител, назначался аспирин (100 мг), с наступлением беременности — препарат низкомолекулярного гепарина (НМГ). Препарат НМГ вводился один раз в сутки подкожно, в определенное время суток с соблюдением равных промежутков между инъекциями в подкожную клетчатку передней брюшной стенки. Доза определялась индивидуально, в зависимости от веса пациентки и выраженности нарушений в системе коагуляции.

Профилактика носила дифференцированный характер, определялась характером имеющегося дефекта гемостаза, проводилась в течение всего гестационного периода вплоть до родоразрешения.

Перед назначением НМГ обязательно производилось УЗИ с целью уточнения маточной локализации плодного яйца и отсутствия участков отслойки хориона (особенно при скудных мажущих кровянистых выделениях из половых путей).

Определение уровней молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димера) и агрегационной активности тромбоцитов в динамике на фоне проводимой терапии позволило контролировать эффективность и корректировать применяемую дозу НМГ.

На 10-й день применения противотромботических препаратов отмечалось снижение уровней молекулярных маркеров тромбофилии (рис. 1)

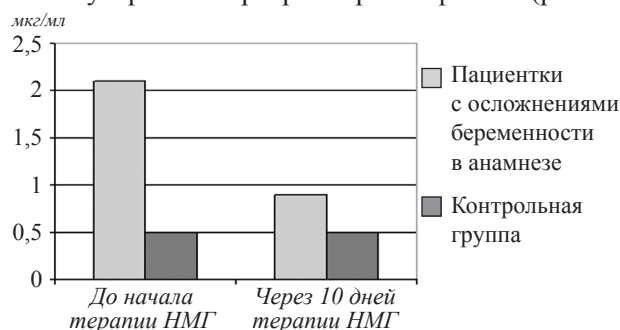


Рис. 1. Динамика уровня Д-димера после назначения препарата низкомолекулярного гепарина (НМГ) на 10-й день

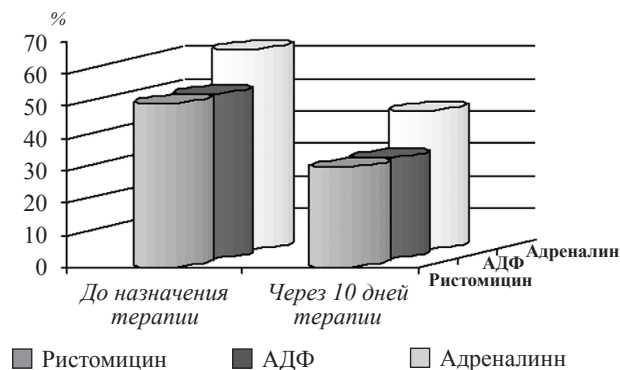


Рис. 2. Динамика агрегационной активности тромбоцитов после назначения терапии (на 10 день)

и агрегационной активности тромбоцитов (рис. 2).

Медленнее снижались изначально более высокие значения маркеров у пациенток, обратившихся после 10 нед. беременности. Впоследствии именно у этих пациенток (6,7%) отмечались нарушения маточно-плацентарного кровотока. Вероятно, причиной указанных осложнений у этих пациенток было позднее начало профилактических мероприятий.

В 4,7% случаев нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока сопровождалось внутриутробной задержкой развития плода. При обследовании у этих пациенток было выявлено сочетание генетической мультигенной тромбофилии с циркуляцией АФА (высокие титры антифосфолипидных антител и антител к кофакторам). Несмотря на проводимую комплексную терапию (инфузионная терапия, плазмаферез), на фоне лечения у одной из этих пациенток на 23 неделе беременности произошла антенатальная гибель плода. Возможно, подобное неблагоприятное развитие беременности связано с массивным проникновением в кровоток плода антител к фосфолипидам и кофакторам и, как следствие, сочетание прямого повреждающего эффекта на плод, гемостазиологических нарушений и гипоксических повреждений незрелой ткани плода.

У остальных пациенток беременность протекала благополучно; завершилась рождением живых жизнеспособных детей.

Контроль уровней молекулярных маркеров тромбофилии в динамике позволил оценивать эффективность проводимой противотромботической профилактики. Во II триместре доза препарата корректировалась. В III триместре беременности уровни маркеров тромбофилии (Д-димер, ТАТ) на фоне антикоагулянтной терапии были сопоставимы с таковыми в контрольной группе пациенток.

Препарат НМГ отменялся с началом родовой деятельности или за сутки в случае планового родоразрешения с последующим назначением в послеродовом периоде.

В результате 214 беременностей завершились рождением 214 живых жизнеспособных детей. Средний вес новорожденных составил 3360 ± 350 , длина — от 49 до 54 см, оценка по шкале Апгар — от 7–8 до 8–9 баллов.

Важным результатом проведенного исследования стало заключение о том, что у пациенток, перенесших преэклампсию, АГП или ПОНРП при отсутствии коррекции нарушений в системе гемостаза, сохраняется состояние тромбофилии, а значит и готовность к реализации патологических процессов, патогенетически связанных с активацией системы гемостаза, что обуславливает высокую вероятность рецидива акушерских осложнений в последующую беременность.

Заключение

Оценка уровней молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер) и агрегационной активности тромбоцитов, отражающих реальное состояние системы гемостаза и вероятность реализации скрытой тромбофилии, в том числе в форме акушерской патологии, у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе позволяет выявить пациенток группы риска, которым проведение противотромботической профилактики обязательно. Тесты на маркеры тромбофилии особенно полезны при отсутствии возможности лабораторной диагностики генетических и приобретенных форм тромбофилии.

Повышенные уровни молекулярных маркеров тромбофилии являются непосредственным показанием к применению противотромботических препаратов и позволяют контролировать эффективности проводимой терапии.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Самбунова Н. В. Клиническое значение контроля маркеров активации свертывания крови при проведении противотромботической терапии у беременных, рожениц и родильниц с тромбофилией: дис... канд. мед. наук. М. 2008; 132 с.
2. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. Под ред. А. Д. Макацария. М. 2011; 1056 с.
3. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233–8.

4. Lykke J. A., Bare L. A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1320–5.
5. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb. Res.* 2009; 123 (3): 16–21.
6. Rodger M. A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 25–7.
2. Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlya vrachey [Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: A guide for physicians]. Ed. A. D. Makatsaria. Moscow. 2011; 1056 s. (in Russian).
3. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233–8.

References

1. Samburova N. V. Klinicheskoe znachenie kontrolya markerov aktivatsii svertyvaniya krovi pri provedenii protivotromboticheskoy terapii u beremennykh, rozhenits i rodil'nits s trombofiliey [The clinical significance of monitoring blood coagulation activation markers during antithrombotic therapy in pregnancy, childbirth and postpartum women with thrombophilia] PhD. Diss. Moscow. 2008; 132 s. (in Russian).
4. Lykke J. A., Bare L. A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1320–5.
5. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb. Res.* 2009; 123 (3): 16–21.
6. Rodger M. A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 25–7.

■ Адреса автора для переписки

Андреева Маргарита Дарчоевна — к. м. н., доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак. повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4. **E-mail:** andreeva_md@mail.ru.

Andreeva Margarita Darchoevna — Phd, Associate Professor, department of obstetrics, gynecology and perinatology, Faculty of advanced training and professional retraining of specialists. Kuban state medical university. 350063, Krasnodar, Sedina St., 4, Russia. **E-mail:** andreeva_md@mail.ru.