ISSN 2313-7347

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Капанадзе Д.Л.[1], Диаконидзе Т.А.[2], Зубенко В.Б.[3]

[1] Центр патологии беременности и гемостаза, Тбилиси, Грузия

[2] Тбилисский государственный университета имени Иванэ Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

[3] ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1», Ставрополь, Россия

Резюме

Генетическая тромбофилия является фактором риска как тромбоэмболических, так акушерских осложнений. Пациентки с отягощенным семейным тромботическим и акушерским анамнезом должны быть обследованы на предмет наличии тромбофилии. При выявлении у таких пациенток нарушений в системе гемостаза рекомендована противотромботическая терапия с ранних этапов беременности, которую лучше начинать на этапе подготовки к беременности, продолжать в течение всей беременности и в послеродовом периоде во избежание тромбоэмболических и акушерских осложнений.

Ключевые слова

Тромбоэмболия, мутация протромбина, преэклампсия, антенатальная гибель плода.

Статья поступила: 26.10.2017 г.; **в доработанном виде:** 21.11.2017 г.; **принята к печати:** 25.12.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Капанадзе Д.Л., Диаконидзе Т.А., Зубенко В.Б. Роль генетической тромбофилии в развитии тромбоэмболических и акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 68-71. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.

ROLE OF GENETIC THROMBOPHILIA IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC AND OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kapanadze D.L.[1], Diakonidze T.A.[2], Zubenko V.B.[3]

[1] Center of Pathology of Pregnancy and Hemostasis, Tbilisi, Georgia

[2] Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

[3] Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1, Stavropol, Russia

Summary

Genetic thrombophilia is a risk factor for both thromboembolic and obstetric complications. Patients with a family history of thrombotic and obstetric complications should be examined for the presence of thrombophilia. If a hemostasis problem is confirmed, antithrombotic therapy is recommended to be initiated at early stages of pregnancy. Moreover, this therapy is better to be started at the stage of preparation for pregnancy and continued throughout the pregnancy and during the postpartum period to avoid thromboembolic and obstetrical complications.

Key words

Thromboembolism, prothrombin mutation, preeclampsia, antenatal fetal death.

Received: 26.10.2017; **in the revised form:** 21.11.2017; **accepted:** 25.12.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Kapanadze D.L., DiakonidzeT.A., Zubenko V.B. Role of genetic thrombophilia in the development of thromboembolic and obstetric complications. Obstetrics, gynecology and reproduction [*Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*]. 2017; 11 (4): 68-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.

Corresponding author

Address: ul. Uznadze, 78, Tbilisi, Georgia, 0179.

E-mail: daka.kapanadze@yandex.ru (Kapanadze D.L.).

Введение

В последние годы не оспаривается вопрос о том, что в развитии как различных акушерских, так и тромбоэмболических осложнений огромная роль принадлежит тромбофилическим расстройствам [1]. В общей популяции у 20-25% населения встречаются распространенные формы тромбофилии, такие как мутация Лейдена, дефицит протеинов S и C, антитромбина III, мутация протромбина и антифосфолипидный синдром. Распространенность тромбофилий у пациенток с венозными тромбозами достигает 50% [2].

В конце XX столетия, когда начали обследовать больных с отягощенным семейным тромботическим анамнезом, была открыта мутация протромбина G20210A. Мутация протромбина G20210A встречается у 2-5% здорового населения и, как правило, сопровождается повышением уровня протромбина (активность фактора достигает 130% и выше) [3]. Мутация протромбина приводит к повышению концентрации протромбина, который усиливает образование тромбина, приводящее к гиперкоагуляции вследствие активации факторов свертывания крови Va, VIIIa, IXa. Риск развития тромбоэмболических осложнений при мутации протромбина в 3,4 раза больше, чем в общей популяции. Риск развития тромбоза у больных с мутацией протромбина выше после 45 лет. Развитие тромбозов у лиц моложе 45 лет в большинстве случаев возникает вследствие воздействия дополнительных факторов, которые приводят к гиперкоагуляции – беременность, прием оральных контрацептивов, злокачественные опухоли и др.

Необходимо отметить, что в настоящее время при оценке риска тромбозов во время беременности, а также при определении показаний к назначению антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде огромное значение придают анализу семейного анамнеза венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Было показано, что вне зависимости от

наличия тромбофилии у пациенток, близкие родственники которых переносили ВТЭ, риск тромбоза у таких пациенток повышается в 2-4 раза [4].

Случай из клинической практики

Пациентка М., 35 лет, обратилась в Центр патологии беременности и гемостаза для подготовки к беременности.

Соматический анамнез не отягощен, хронических заболеваний не имеет. В анамнезе – детские инфекции, в возрасте 15 лет – тонзиллэктомия, без осложнений.

Из семейного анамнеза было выяснено, что отец пациентки умер внезапно в возрасте 49 лет от инфаркта миокарда, брат отца умер в возрасте 41 года от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сестра отца умерла в возрасте 45 лет от ТЭЛА.

Акушерский и гинекологический анамнез: первая беременность в 2009 году закончилась преэклампсией тяжелой степени (АД – 180/120 мм рт. ст., протеинурия) и антенатальной гибелью плода на 28 неделе беременности; вторая беременность в 2012 году протекала на фоне приема антикоагулянтной терапии, закончилась плановым кесаревым сечением на 38-39 неделе, родилась живая, доношенная девочка.

В Центре патологии беременности и гемостаза пациентка прошла обследование системы гемостаза:

1. диагностирована гетерозиготная мутация протромбина (G20210A+/–), гомозиготная мутация ингибитора активатора плазминогена (PAI-1+/+), гомозиготная мутация тканевого активатора плазминогена (t-PA+/+);
2. при оценке состояния глобальной функции протеина С нарушений не выявлено (НО = 1,1; норма > 0,7); содержание антитромбина III – 103% (норма – 80-120%); уровень Д-димера – 84 нг/мл (норма < 250 нг/мл); коагулограмма и агрегация тромбоцитов – без нарушений.

Нами был поставлен диагноз: Подготовка к беременности. ОАГА: синдром потери плода в анамнезе. Генетическая тромбофилия. Отягощенный семейный тромботический анамнез.

Были даны рекомендации: на этапе подготовки к беременности (за 2 месяца до планируемой беременности) начать проведение антиоксидантной, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Обсуждение

Венозная тромбоэмболия является распространенным и потенциально смертельным расстройством, которое проявляется, главным образом, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА и происходит вследствие генетических и экологических факторов [5]. На сегодняшний день некоторые авторы считают, что мутация протромбина G20210A сама по себе не представляет собой высокий тромботический фактор риска. Однако, когда он присутствует вместе с другими факторами тромбоза, прогнозируемый риск тромбозов увеличивается [6]. По мнению других авторов, гетерозиготная мутация протромбина не является причиной повышения риска ВТЭ и акушерских осложнений, независимо от отягощенного семейного тромботического анамнеза, и не нуждается в тромбопрофилактике во время беременности [7].

Данный клинический случай является примером того, что без проведения антикоагулянтной терапии у пациентки имело место одно из самых опасных для жизни беременной женщины осложнение – преэклампсия тяжелой степени и антенатальная гибель плода вследствие тромбоза сосудов пуповины. Риск развития преэклампсии у пациенток с генетической тромбофилией выше, чем у пациенток без генетических дефектов. Однако при оценке системы гемостаза не существует «золотого стандарта» диагностики, ответственного за развитие этого осложнения беременности. Мы также оцениваем тот факт, что фактором риска развития преэклампсии могут выступать дефекты инвазии трофобласта и имплантации. Это обусловлено дефектами фибринолитической системы, приводящими к десинхронизации процессов фибринообразования и фибринолиза, которые в конечном итоге могут привести к нарушениям плацентации, а в последующем – к тяжелой преэклампсии [8]. Не оспаривается тот факт, что сочетание мультигенных факторов является особенно неблагоприятным, потому что усиливает взаимные неблагоприятные эффекты на одну и ту же «мишень» через разные механизмы; однако по отдельности они являются менее тромбогенными, как, например, изолированные полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена, тканевого активатора плазминогена и др. Таким образом, наличие генетической тромбофилии в сочетании с генетически обусловленным гипофибринолизом ведет к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации, что в конечном итоге приводит к различным акушерским осложнениям [9].

Заключение

Таким образом, если при опросе семейного анамнеза у пациентки выявлен отягощенный семейный тромботический анамнез, то эти пациентки должны быть обследованы на предмет наличия генетической тромбофилии уже на этапе подготовки к беременности. Подход к данным пациенткам должен быть индивидуальным, и если известно, что у близких родственников первобеременной были эпизоды ВТЭ, следует обследовать беременную, не дожидаясь осложнений.

Если у таких пациенток диагностирована генетическая тромбофилия, им необходимо проводить профилактическую антикоагулянтную и при необходимости – антиагрегантную терапию (под контролем агрегации тромбоцитов) на этапе подготовки к беременности, во время беременности и в послеродовом периоде не менее 6 недель.

Литература:

1. Акиньшина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 27-36.
2. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus statement. *Int Angiol*. 2013; 32 (2): 111-260.
3. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome: its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5 (1): 101-10. DOI: 10.1186/1749-8090-5-101.
4. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343 (20): 1439-44.
5. Bezgin T., Kaymaz C., Akbal O. et al. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016. URL: https://www.researchgate.net/publication/309024693 [Assessed: 16.01.2018]. DOI: 10.1177/1076029616672585.
6. Aznar J., Vaya A., Estelles A. et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000; 85 (12): 1271-6.
7. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016; 128 (19): 2343-9. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703728.
8. Gillis D., Wong R.C.W. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38 (4): 328-32.
9. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (4): 30-8.

References:

1. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2014; 8 (4): 27-36 (in Russian).
2. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus statement. *Int Angiol*. 2013; 32 (2): 111-260.
3. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome: its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5 (1): 101-10. DOI: 10.1186/1749-8090-5-101.
4. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343 (20): 1439-44.
5. Bezgin T., Kaymaz C., Akbal O. et al. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016. URL: https://www.researchgate.net/publication/309024693 [Assessed: 16.01.2018]. DOI: 10.1177/1076029616672585.
6. Aznar J., Vaya A., Estelles A. et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000; 85 (12): 1271-6.
7. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016; 128 (19): 2343-9. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703728.
8. Gillis D., Wong R.C.W. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38 (4): 328-32.
9. Atabayeva Kh.L. Basic principles of preparation for pregnancy and its management in pregnant women with pre-eclampsia against the background of detected thrombophilia [Osnovnye principy podgotovki k beremennosti i ee vedenie u beremennyh s preeklampsiej na fone vyyavlennoj trombofilii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2016; 10 (4): 30-8 (in Russian).

Сведения об авторах:

Капанадзе Дареджан Левановна – к.м.н, зав. Центром патологии беременности и гемостаза. Адрес: ул. Узнадзе, 78, Тбилиси, Грузия, 0179. E-mail: daka.kapanadze@ yandex.ru.

Диаконидзе Тамара Автандиловна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ТГУ им. И. Джавахишвили. Адрес: ул. И. Чавчавадзе, 1, Тбилиси, Грузия, 0128. E-mail: tamarimed@yahoo.com.

Зубенко Владислав Борисович – зав. акушерским отделением ГБУЗ СК «СККПЦ № 1». Адрес: ул. Семашко, 3/1, Ставрополь, Россия, 355029. E-mail: zubenko_md@mail.ru.

About the authors:

Kapanadze Daredzhan Levanovna – PhD, Head of Center of Pathology of Pregnancy and Hemostasis. Address: ul. Uznadze, 78, Tbilisi, Georgia, 0179. E-mail: daka.kapanadze@ yandex.ru.

Diakonidze Tamara Avtandilovna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, I. Javakhishvili TSU. Address: ul. I. Chavchavadze, 1, Tbilisi, Georgia, 0128. E-mail: tamarimed@yahoo.com.

Zubenko Vladislav Borisovich – Head of Obstetric Department, SRCPC № 1. Address: ul. Semashko, 3/1, Stavropol, Russia, 355029. E-mail: zubenko_md@mail.ru.