

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 1

охраняется.

не предназначено для использования
в других целях, кроме предусмотренных
законными требованиями.

**Течение беременности у женщин
с метаболическим синдромом
с учетом патогенетической роли
тромбофилии**

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИНЫ С СОЧЕТАННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ, ТРОМБОЗАМИ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Капанадзе Д.Л.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: сочетание мультигенной тромбофилии с антифосфолипидным синдромом является фактором высокого риска как венозного и/или артериального тромбоэмболизма, так и разнообразных акушерских и перинатальных осложнений [1,10].

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия, беременность, антифосфолипидный синдром, мутация Лейдена.

Введение

Открытие наиболее распространенных генетических форм тромбофилии, антифосфолипидного синдрома и других приобретенных нарушений системы гемостаза позволило с принципиально новых позиций оценить и существенно углубить представления о патогенезе самых разнообразных осложнений беременности [5]. По обобщенным данным мировой литературы, разнообразные формы тромбофилии сочетаются с такими осложнениями беременности, как венозный тромбоз, отслойка плаценты, преэклампсия, синдром потери плода в 30-75% случаев [8]. Наиболее серьезные клинические последствия наблюдаются при сочетании генетической тромбофилии с циркуляцией антифосфолипидных антител, при этом, как правило, повреждаются основные механизмы противотромботической регуляции системы гемостаза.

Случай из клинической практики

Пациентка К., 31 год, поступила в медицинский женский центр на консультацию с диагнозом: «беременность малого срока. Сочетанная тромбофилия: первичный антифосфолипидный синдром с поражением почек; гетерозиготная мутация фактора V Лейден, полиморфизмы генов: фибриногена – фактор I (гетерозиготная), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (гетерозиготная), коагуляционного фактора XII – фактор Хагемана (гетерозиготная), фактора XIII – фибрин-стабилизирующий фактор

(гетерозиготная), гомозиготный полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G. Состояние после ТЭЛА и тромбоза левой почечной вены в 2011 г., тромбофлебита малой подкожной вены справа в 2011 г. Легочная гипертензия 1-й степени. Пролапс митрального клапана 1-й степени без регургитации. Угроза выкидыша».

Из семейного анамнеза известно, что отец умер в возрасте 53 лет от ТЭЛА. Данная беременность 2-я по счету. Первая в возрасте 29 лет завершилась преждевременными родами (экстренное кесарево сечение) в 28 недель беременности в связи с развитием тяжелой преэклампсии и задержкой внутриутробного роста плода. Родился ребенок с признаками глубокой недоношенности массой 740 г и ростом 40 см.

Из анамнеза: с 22 лет – рецидивирующие циститы, в июле 2010 г. имел место эпизод отхождения мочи со сгустками крови, повышение температуры тела до 39°C, протеинурия – до 1 г/л. Проводилась антибактериальная терапия с положительным эффектом. При амбулаторном обследовании в декабре 2010 г. (беременность 16 нед.) в анализе мочи – белок 0,165 г/л. В январе 2011 г. госпитализирована на стационарное лечение в отделении нефрологии с диагнозом: «беременность 24 нед., хронический тубулоинтерстициальный нефрит». Через неделю в связи с прогрессированием признаков преэклампсии (протеинурия – более 1 г/л, отеки на ногах) госпитализирована в родильный дом. При обследовании выявлен нефротический синдром: в моче белок – 4,4 г/л; в крови общий белок – 55,7 г/л, альбумин – 33 г/л. Выполнена экстренная лапаротомия по Джоэлу-Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. В связи с сохраняющимся нефротическим синдромом после операции кесарева сечения переведена в нефрологическое отделение. Послеоперационный период осложнился развитием параренальной гематомы. Проводилась антикоагулянтная терапия. В последующем при обследовании выявлен тромбоз левой почечной вены. Заключение нефролога: нефротический синдром с поражением левой

почечной вены на фоне патологии почки. Был заподозрен антифосфолипидный синдром. Через три дня у пациентки появились жалобы на боли в груди, одышка, отечность правой нижней конечности. При обследовании выявлен тромбоз ветвей легочных артерий. Продолжена антикоагулянтная терапия. Проведено исследование на наличие приобретенных и наследственных форм тромбофилии. Диагностирован антифосфолипидный синдром (циркулирующий волчаначный антикоагулянт) и генетическая тромбофилия (гетерозиготная мутация фактора V Лейден, полиморфизмы генов: фибриногена – фактор I (гетерозиготная), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (гетерозиготная), коагуляционного фактора XII – фактор Хагемана (гетерозиготная) и фактора XIII – фибринстабилизирующий фактор (гетерозиготная), гомозиготный полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G).

В следующую беременность пациентка с начала первого триместра получала противотромботическую терапию низкомолекулярным гепарином – эноксапарин натрия – в дозе от 0,6 мл до 1,2 мл в 3-м триместре в сутки подкожно в живот и низкими дозами аспирина (75 мг).

До 35 нед. беременность протекала без осложнений. В 35 нед. беременности отмечено появление отеков нижних конечностей, протеинурия – 1 г/л в сутки в моче. Учитывая анамнез, наличие сочетанной тромбофилии и начальные признаки преэклампсии, было принято решение о досрочном родоразрешении.

Была произведена лапаротомия по Джоэл-Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечен живой недоношенный мальчик массой 2770 г, ростом 47 см, Апгар – 7-8 баллов.

В послеоперационном периоде пациентка получала эноксапарин натрия в дозе 0,6 мл/сут. в течении 6 нед. с дальнейшим переходом на таблетированные формы антикоагулянтов непрямого действия с целевыми значениями МНО 2,5-3,5. Тромбозов в раннем и позднем послеродовом периоде не было. Учитывая высокий риск ретромбозов, пациентке были даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и перманентной противотромботической профилактике.

Обсуждение

Тромботические эффекты при циркуляции АФА обусловлены поражением микроциркуляторного

гемостаза, значительным снижением функции естественных противотромботических механизмов (системы протеина С, АТ III, ингибитора внешнего пути свертывания крови TFPI), активацией функции тромбоцитов, индуцированием ССВО и оксидантного стресса, развитием эндотелиопатии [6]. В данном клиническом случае имеет место одно из наиболее неблагоприятных сочетаний генетической и приобретенной тромбофилии (гетерозиготная мутация FV Leiden и АФС). С патогенетической точки зрения, в значительной степени страдает функция системы протеина С. С одной стороны, при мутации FV Leiden формируется состояние резистентности к активированному протеину С вследствие мутации гена FV Leiden и замены аргинина на глутамин в позиции 506 [2]. С другой стороны, антифосфолипидные антитела могут как углублять состояние резистентности («нечувствительность») V фактора свертывания к тормозящему эффекту протеина С, так и непосредственно нарушать процессы так называемой «сборки» системы протеина С, где участвуют тромбин, тромбомодулин, протеин S и т.д. [7,4].

Фактором риска развития преэклампсии в данном случае выступают дефекты инвазии трофобласта и имплантации, обусловленные как антифосфолипидными антителами, так и гомозиготным полиморфизмом гена PAI-I и десинхронизацией процессов фибринообразования и фибринолиза [11].

Во II и III триместре в связи с «гиперкоагуляционным скачком», свойственным беременности, в условиях тромбофилии на первый план выступает тромбоз сосудов плаценты и усугубление сосудистых и внутрисосудистых нарушений в системе «мать – плацента – плод» и, следовательно, клинические проявления преэклампсии и внутриутробного страдания плода во II и III триместре приобретают четкие признаки.

Заключение

Ранняя профилактика (с I-го триместра беременности, идеально – с фертильного цикла) с использованием антикоагулянтов, антиагрегантов, антиоксидантов позволяет значительно нивелировать патологические эффекты антифосфолипидных антител (как тромботические, так и нетромботические) и снизить риск повторных тромбозов и акушерских осложнений у пациенток с сочетанными формами тромбофилии [3,9].

Литература:

1. Макацария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для специалистов. 2011; 1056 с.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. 2003; 166 с.
3. Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике: систематизация подходов к терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 3: 55-56.
4. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis. Br. J. Haematol. 2011; 153: 698-708.
5. Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages. Clin. Adv. Hematol Oncol. 2010; 8 (7): 467.
6. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N. Engl. J. Med. 368.1033-44. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis. Br. J. Haematol. 2013; P. 23.
7. Kadir R.A., Davies J. Haemostatic disorders in women. Journal of thrombosis and haemostasis. 2013; 11 (1): 170.
8. Lockwood. Inheritid thrombophilias in pregnant patients. Prenat. Neonatal. Med. 2001; 6: 3-14.
9. Mosnier L.O., Bouw E.A.M., Stavenuiter F. Mechanism of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. Journal of thrombosis and haemostatis. 2013; 4: 242-250.
10. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013. Journal of thrombosis and haemostatis. 2013; 4: 180-187.
11. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. David Gillis and Richard C.W. Wong. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2012; 328-332.

References:

1. Makacarija A.D. Trombogemorragicheskie oslozhenenija v akushersko-ginekologicheskoj praktike. Rukovodstvo dlja specialistov. 2011; 1056 s.
2. Makacarija A.D., Bicaдзе V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaja terapija v akusherskoj praktike. 2003; 166 s.
3. Trombojembolicheskie oslozhenenija v akushersko-ginekologicheskoj praktike: sistematizacija podhodov k terapii. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. 2013; 3: 55-56.
4. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis. Br. J. Haematol. 2011; 153: 698-708.
5. Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages. Clin. Adv. Hematol Oncol. 2010; 8 (7): 467.
6. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N. Engl. J. Med. 368.1033-44. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis. Br. J. Haematol. 2013; P. 23.
7. Kadir R.A., Davies J. Haemostatic disorders in women. Journal of thrombosis and haemostatis. 2013; 11 (1): 170.
8. Lockwood. Inheritid thrombophilias in pregnant patients. Prenat. Neonatal. Med. 2001; 6: 3-14.
9. Mosnier L.O., Bouw E.A.M., Stavenuiter F. Mechanism of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. Journal of thrombosis and haemostatis. 2013; 4: 242-250.
10. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013. Journal of thrombosis and haemostatis. 2013; 4: 180-187.
11. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. David Gillis and Richard C.W. Wong. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2012; 328-332.

PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH COMBINED THROMBOPHILIA, HISTORY THROMBOSIS AND PREECLAMPSIA

Kapanadze D.L.

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: a combination of multigenic thrombophilia with antiphospholipid syndrome is a high risk factor as venous and / or arterial thromboembolism, and a variety of obstetric and perinatal complications.

Key words: thrombosis, thromboembolism, pregnancy, antiphospholipid syndrome, Leiden mutation.