

РИСКИ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

Курлович И.В., Zubовская Е.Т., Виктор С.А., Панкратова О.А., Демидова Р.Н.
РНПЦ «Мать и дитя»

Введение

Наследственные тромбофилии у беременных женщин значительно повышают риск тромбоэмболических осложнений и акушерской патологии (невынашивание, преэклампсия, плацентарная недостаточность). Физиологическая гиперкоагуляция при гестации усугубляет протромботические состояния, что требует своевременной диагностики и медицинской профилактики. Поскольку тромбофилия предшествует внутрисосудистому тромбообразованию и ассоциируется с тромбозами различной локализации, данная проблема непосредственно относится к патологии системы гемостаза. Активация тромбоцитов – повышение их адгезивных и агрегационных свойств по современным представлениям является важнейшим пусковым механизмом тромбообразования. Исследование агрегационной функции тромбоцитов позволяет оценить клеточные механизмы тромбообразования, что особенно актуально для беременных с генетическими формами тромбофилий. Комбинированное применение низкомолекулярных гепаринов (воздействие на плазменный гемостаз) и ацетилсалициловой кислоты (подавление тромбоцитарной активности) позволяет комплексно снизить тромботический риск. Это особенно важно у беременных женщин с сочетанными формами тромбофилий, при которых наблюдается дисфункция обоих звеньев гемостаза.

Цель

Определить функциональную активность тромбоцитов у беременных женщин с наследственными тромбофилиями и выявить факторы риска тромботических осложнений.

Методы и материалы

Проанализированы результаты агрегационной функции тромбоцитов у 253 беременных женщин в III триместре беременности: 1-я группа – 63 женщины с тромбофилиями; 2-я – 144 с угрозой преждевременных родов; 3-я – 46 с физиологически протекающей беременностью. Группа пациенток с угрожающими преждевременными родами была выбрана для сравнения степени тяжести тромбогенного риска между группами. Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали в плазме крови оптическим методом (агрегатометрия) с индукторами: АДФ (0,5 и 1,5 мкмоль/л), адреналин (5,0 мкмоль/л), коллаген (20 мкмоль/л). Анализировали скорость, степень и время агрегации тромбоцитов. Спонтанную агрегацию тромбоцитов исследовали без добавления индуктора. Всем пациенткам проводились лабораторные и инструментальные исследования в соответствии со стандартами клинической практики. Статистическая обработка проведена с использованием непараметрических критериев.

Результаты и обсуждение

При исследовании гемостаза у пациенток с наследственными тромбофилиями были зарегистрированы специфические изменения параметров свертывающей системы крови. Эти данные особенно значимы в контексте беременности, когда физиологические сдвиги в организме создают условия для повышенного тромбообразования. Коагулограмма, как комплексный анализ, позволил отследить эти изменения и оценить риски, связанные с нарушением гемостаза. У пациенток 1-й группы часто выявлялось сочетание нескольких нарушений: повышенная агрегация тромбоцитов; снижение активности АТ III, протеинов S и C; рост фибриногена и D-димера, подтверждающие хроническую активацию свертывания и фибринолиза. В целях медицинской профилактики тромбоэмболических осложнений, всем беременным женщинам с наследственными тромбофилиями назначались НМГ. Исследования агрегационной функции тромбоцитов позволили получить сведения о степени активности тромбоцитов, провести сравнительную характеристику агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин исследуемых групп (таблица 1), дать оценку вероятности риска тромботических осложнений. Результаты агрегации тромбоцитов у беременных женщин с наследственными тромбофилиями свидетельствует о выраженной активности тромбоцитов по отношению к показателям женщин с физиологической беременностью, из 15 показателей агрегатограммы статистически значимые различия были выявлены по 11 показателям, установлена гиперактивация тромбоцитов. Таким образом, у беременных женщин исследуемых групп выявлено статистически значимое повышение Me скорости агрегации: с индукторами АДФ 0,5 мкмоль/л и АДФ 1,5 мкмоль/л ($p_{1-3}; 2-3 < 0,001$), адреналином 5,0 мкмоль/л ($p_{1-3} < 0,001$ и $p_{2-3} = 0,027$), коллагеном 20 мкмоль/л ($p_{1-3} < 0,001$); Me степени агрегации: с индукторами АДФ 0,5 мкмоль/л ($p_{1-3}; 2-3 < 0,001$), АДФ 1,5 мкмоль/л ($p_{1-3} < 0,001$ и $p_{2-3} = 0,011$), адреналином 5,0 мкмоль/л ($p_{1-3} = 0,018$), коллагеном 20 мкмоль/л ($p_{1-3}; 2-3 < 0,001$); удлинение Me времени достижения максимальной агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ 0,5 мкмоль/л ($p_{1-3} < 0,001$ и $p_{2-3} = 0,002$). Степень гиперактивности тромбоцитов была выше при наличии наследственных тромбофилий у пациентов.

Таблица 1. Сравнительная характеристика агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин исследуемых групп, Me (Q25–Q75)

Показатели агрегации, индукторы	Группы исследования			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1-я, n=63	2-я, n=144	3-я, n=46			
Спонтанная агрегация						
скорость агрегации, %/мин	1,2 (0,6–2,5)	1,2 (0,8–2,2)	0,9 (0,4–1,6)	0,688	0,020	0,911
максимальная агрегация, %	5,2 (3,0–7,6)	4,8 (3,1–7,0)	2,5 (1,8–3,2)	0,625	<0,001	0,024
время агрегации, мин	8,3 (6,4–9,4)	7,4 (5,4–9,2)	8,1 (6,2–9,4)	0,106	0,475	0,005
АДФ 0,5 мкмоль/л						
скорость агрегации, %/мин	49,0 (40,8–61,2)	44,5 (3,5–56,3)	20,2 (16,8–31,0)	0,083	<0,001	<0,001
максимальная агрегация, %	71,6 (56,8–82,8)	67,9 (54,5–82,5)	26,6 (20,4–39,0)	0,250	<0,001	<0,001
время агрегации, мин	5,5 (4,0–9,1)	5,3 (2,3–8,0)	1,6 (1,2–2,3)	0,029	<0,001	0,002
АДФ 1,5 мкмоль/л						
скорость агрегации, %/мин	58,4 (46,0–76,2)	49,8 (39,4–59,2)	28,5 (23,0–41,2)	0,003	<0,001	<0,001
максимальная агрегация, %	85,3 (77,2–101,3)	76,9 (67,5–89,9)	58,0 (49,3–64,8)	<0,001	<0,001	0,011
время, мин	6,5 (5,3–9,0)	8,0 (6,1–9,2)	6,5(4,4–8,1)	0,107	0,130	0,136
Адреналин 5,0 мкмоль/л						
скорость агрегации, %/мин	17,2 (12,6–23,4)	13,2 (7,5–17,2)	10,7 (8,4–13,6)	<0,001	<0,001	0,027
максимальная агрегация, %	74,3 (55,3–88,0)	55,5 (40,6–78,5)	60,8 (46,7–78,0)	<0,001	0,018	0,515
время агрегации, мин	9,3 (7,5–9,5)	9,2 (7,4–10,0)	9,2 (8,4–10,1)	0,918	0,486	0,151
Коллаген 20,0 мкмоль/л						
скорость агрегации, %/мин	20,8 (13,0–45,0)	5,4 (3,2–18,8)	5,3 (3,0–13,6)	<0,001	<0,001	0,090
максимальная агрегация, %	92,2 (85,0–103,7)	84,2 (77,2–96,9)	80,0 (69,3–85,0)	0,002	<0,001	<0,001
время агрегации, мин	8,3 (7,2–9,6)	7,6 (5,9–9,0)	8,5 (7,1–9,5)	0,008	0,998	0,167

Кроме того, полученные результаты у беременных женщин с наследственными тромбофилиями могут свидетельствовать о снижении метаболической активности эндотелия сосудистой стенки, снижении синтеза простациклина I₂ и его синергиста NO, которые препятствуют скучиванию тромбоцитов и прилипанию их к эндотелию, что указывает на эндотелиальную дисфункцию и вероятность нарушения тромборезистентности сосудистой стенки у беременных с наследственной тромбофилией. Активное участие сосудистой стенки в поддержании тромборезистентности реализуется через выделение естественных антикоагулянтов – АТ III, тромбомодулина, ингибитора пути тканевого фактора, тканевого активатора плазминогена, протеина S и др. Сравнение показателей агрегации тромбоцитов у беременных с наследственными тромбофилиями и у беременных с угрожающими преждевременными родами позволило оценить специфику клеточных нарушений у пациенток с генетически обусловленными тромбофилиями, исключив смещение за счет общих патогенетических механизмов. Проведенные нами исследования показали выраженную гиперактивацию тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции у беременных с наследственными тромбофилиями. Рекомендуемый нами лабораторный мониторинг (рисунок 1) позволяет оценить не только риски тромбообразования, но осуществлять контроль назначения НМГ и АСК, что особенно важно у беременных с сочетанными формами тромбофилий, при которых наблюдается дисфункция обоих звеньев гемостаза.

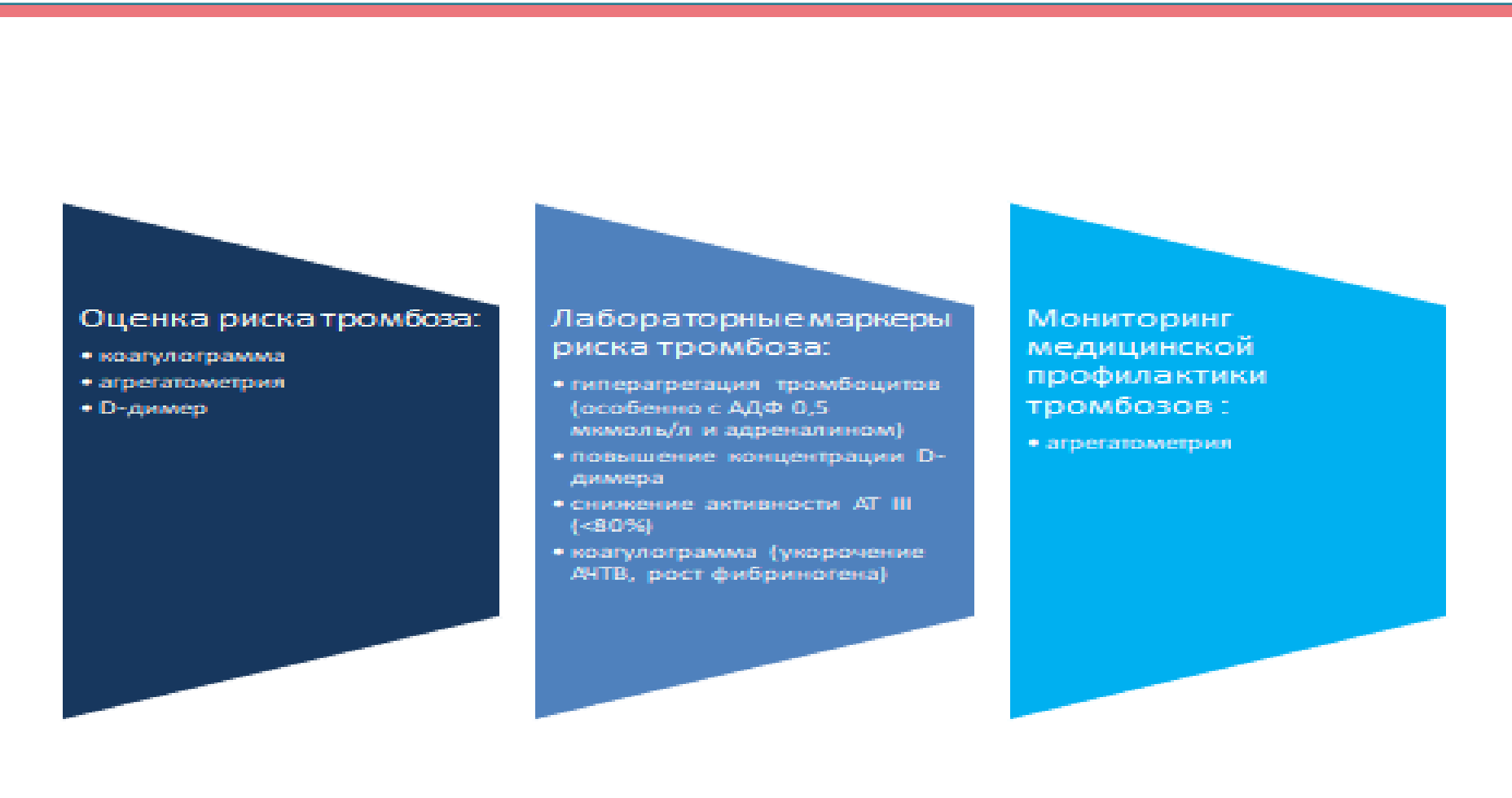


Рисунок 1. Лабораторный мониторинг у беременных с наследственными тромбофилиями

Заключение

Тромбоцитарная агрегатометрия позволяет выявить многоуровневые нарушения гемостаза у беременных с тромбофилиями, что является дополнительным патогенетически обоснованным методом определения вероятности венозных тромбоэмболических осложнений. Мониторинг агрегатометрии свидетельствует о необходимости проводить у беременных женщин с тромбофилиями персонализированную медицинскую профилактику.