

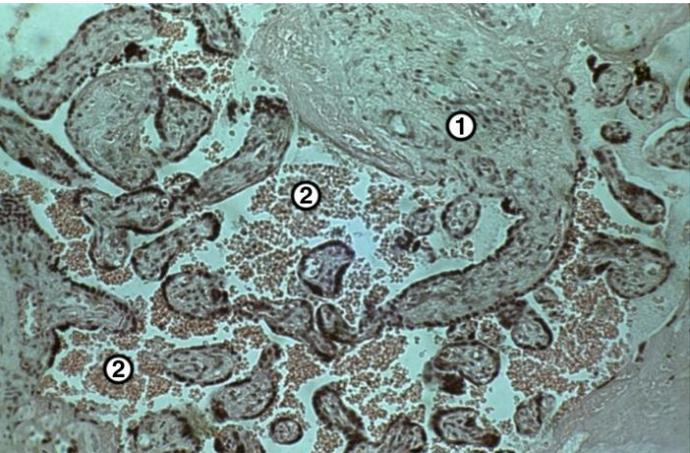
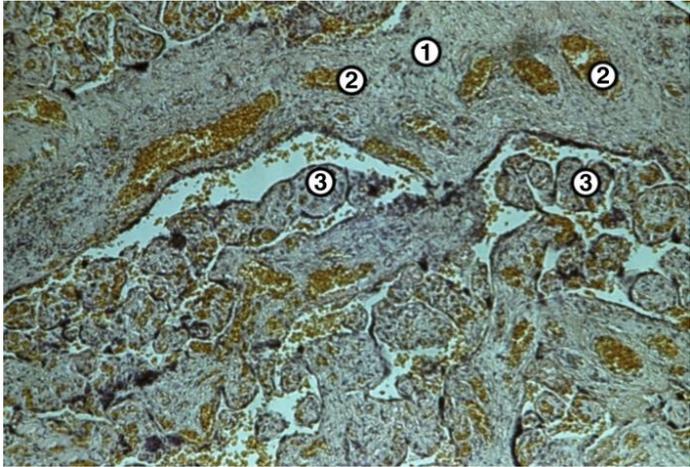
Тромбопрофилактика в амбулаторной практике в акушерстве и гинекологии

Грицан Галина Викторовна

Д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии
ИПО КрасГМУ

15.10.14

Критический уровень парциального напряжения кислорода (PO_2)



- «Критическое PO_2 » - это напряжение кислорода, ниже которого окислительный клеточный метаболизм не происходит. Для изолированных митохондрий - ниже 1 мм рт.ст.
- Уровень венозного PO_2 , определяемого в конце капилляра, обычно составляет более 20 мм рт.ст. даже при максимальной работе скелетных мышц.
- Внутриклеточный PO_2 (мышечные клетки) находится в диапазоне 3-15 мм рт.ст. в зависимости от активности клеток.
- В неповрежденных клетках, в отличие от изолированных митохондрий, критический уровень PO_2 , скорее всего, составляет 3-10 мм рт.ст.

Имплантация

Подготовка к имплантации
(прогестерон)

В эндометрии: \uparrow PAL – 1,
TF, \downarrow t-PA, \downarrow u-PA,
 \downarrow эндотелина 1
(физиологических
механизм
предотвращения
геморрагий при инвазии
трофобластов)

На 6-ой день после
овуляции имплантация -
бл. и эндометрием
(энзимотический обмен)



Гормональная стимуляция Зрелость эндометрия

- 1) Аваскулярная фаза имплантации-процесс дозированного разрушения матрикса.
- 2) Гематрофная фаза
- 3) К 21 дню после овуляции ворсины трофобласта достаточно васкуляризированы и можно констатировать установление маточно-плацентарного кровотока

ХГ



Бластоциста
синтезирует \uparrow t-PA, \uparrow
u-PA и протеазы,
необходимых для
разрушения ЭЦМ в
процессе
имплантации

Проблемные вопросы коррекции гемостаза в амбулаторной практике

- Какие и когда изменения гемостаза считать физиологическими во время беременности?
- Факторы риска ВТЭО и репродуктивные потери
- Репродуктивные потери и отсутствие факторов риска
- Экстрагенитальная патология

Клинические ситуации, когда необходимо подумать надо ли проводить коррекцию гемостаза

Физиологическое состояние гиперкоагуляции

- 2. Невынашивание беременности
- 3. Преждевременные роды
- 4. Антенатальная гибель плода
- 5. ФПН, ЗВУРП, нарушение маточно-плацентарного кровотока, преэклампсия.
- 6. Генетическая предрасположенность к тромбофилии, АФС
- 7. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности
- 8. Экстрагенитальная патология
- 9. Программы ВРТ
- 10. Жизнеугрожающие состояния при беременности: кровотечения, сепсис, преэклампсия тяжелой степени и другие острые состояния

Компенсированная гиперкоагуляция при беременности



Хронометрическая гиперкоагуляция: ↓ АЧТВ, ТВ, АВСК.

Норма или ↑ фибриногена: 2,5-5,5

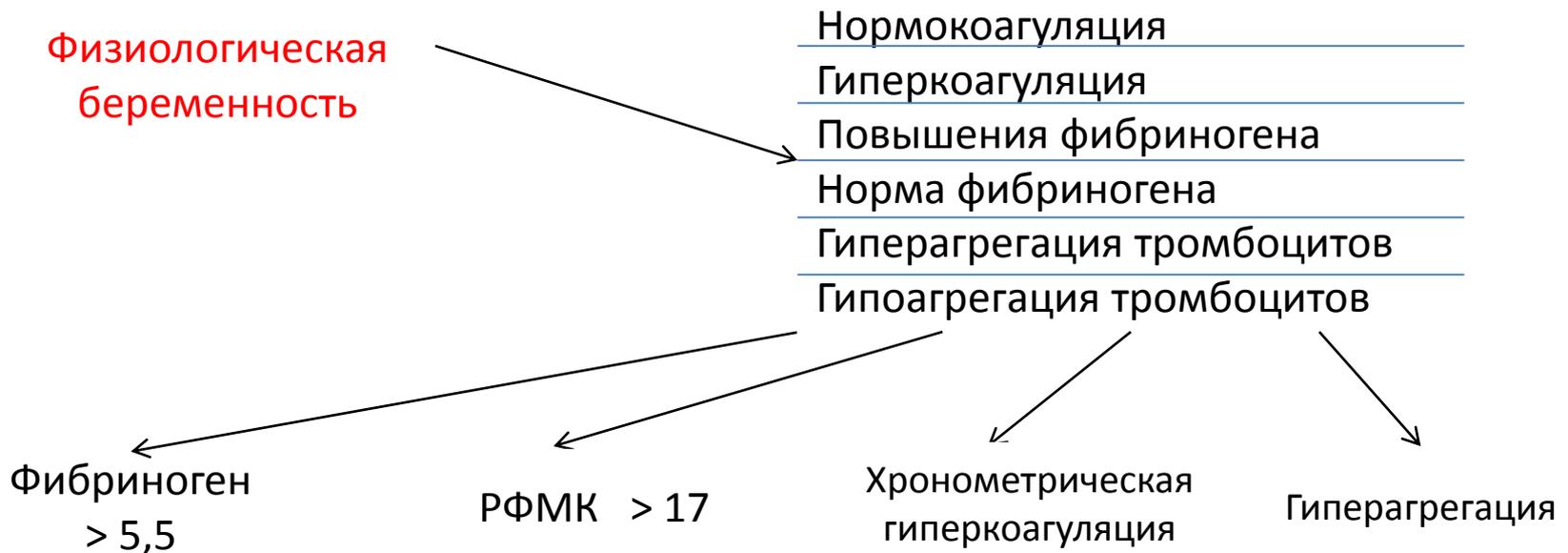
Норма или ↑ РФМК: 5-21

Норма или ↑ тромбоцитов: 140-380

Нормальный уровень АIII: 75-100%

Д-димер: -отр.

Профилактика осложнений



При наличии 2-х и более показателей:

- Фраксипарин 0,3 - 1 раз в день при массе менее 65 кг
 - Фраксипарин 0,6 - 1 раз в день при массе более 65 кг
- + Метаболическая терапия
- + контроль биохимических показателей ФПН, выявление предикторов патологии беременности

Факторы тромбогенного риска-генетически обусловленные или временные отклонения или индивидуальные особенности

способные в различных сочетаниях привести к развитию тромботической готовности и в последующем к появлению тромбозов, тромбоэмболий и других патологий ассоциированных с тромбозами:

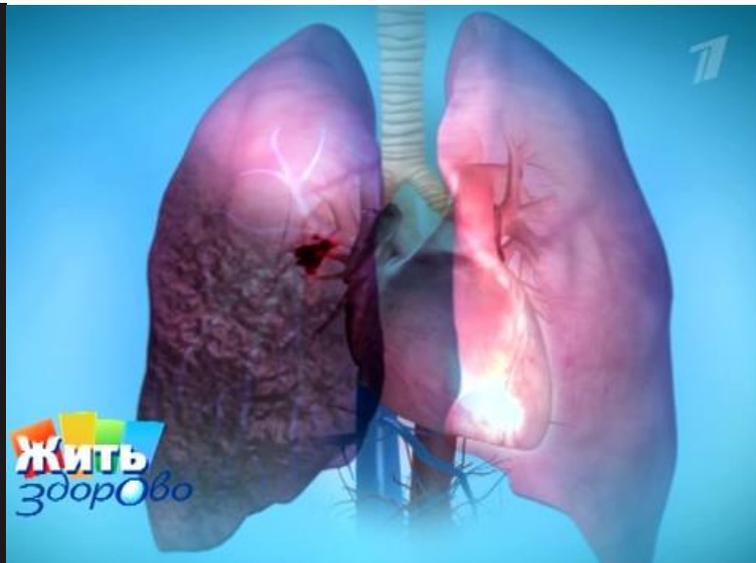
- -тромботический анамнез
- -дефицит физиологический антикоагулянтов
- -мутации и полиморфизмы генов гемостаза предрасполагающих к венозным и артериальным тромбозам . Это является возможными генетическими факторами риска развития гестационных осложнений ответственных за развитие эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции
- - наличие антифосфолипидных антител
- -гиперкоагуляционное состояние – активация тромбина, тромбоцитов , фибринолиза в сочетании с хронометрической гиперкоагуляцией, снижением/или нормальными показателями антикоагулянтной системы
- Гематологические заболевания (врожденные полиглобулии, серповидно-клеточная анемия, талассемия, синдром липких тромбоцитов)
- Тяжелые травмы, операции. Установка стентов, клапанов в сердце. Инфекции. Гиподинамия, злокачественные новообразования.

Тромбофилия – критерии состояния

- Тромбоз с ранним возрастным началом, отягощенность семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидивов тромбоза (ISTH)
- Наследственные (генетическая предрасположенность к тромбофилии высокого риска) и приобретенные нарушения гемостаза которым свойственна предрасположенность к заболеваниям ассоциированных с тромбозами

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО)

- Это тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных (подкожных) вен (ТПВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)



Факторы риска ВТЭО

(RCOG Green-top Guideline №37a)

- ВТЭО в анамнезе
- Наследственная тромбофилия высокого риска : гом.мутация V фактора (мутация Лейдена); гом.мутация протромбина G20210A; сочетание гетер.мутации фактора V и протромбина; дефицит АТ – III; дефицит протеина С; дефицит протеина S.
- Приобретенная тромбофилия высокого риска (антифосфолипидный синдром): персистирующий волчаночный антикоагулянт; стойкий умеренный/высокий титр антител к кардиолипину или антител к $\beta 2$ гликопротеину I.
- Сопутствующие терапевтические заболевания, многоплодная беременностью . ВРТ.
- Возраст >35 лет; ожирение (ИМТ >30 кг/м²); курение; роды в анамнезе > 3.
- Варикозное расширение крупных вен.
- Параплегия.

Рекомендации по проведения профилактики ВТЭО при наличии тромбофилии и/или ВТЭО в анамнезе (RCOG Green-top Guideline №37a)

Риск	Анамнез	Рекомендовано
Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесенное ранее ВТЭО на фоне длительного приема Варфарина • Дефицит АТ-III • АФС с ВТЭО в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> • Во время беременности назначить НМГ в терапевтических дозах. • В течение не менее 6 недель послеродового периода назначить НМГ или Варфарин в терапевтических дозах.
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Мног-е ВТЭО в анамнезе • Однок-е ВТЭО в анамнезе без установления фактора риска • ВТЭО в анамнезе + сем-й анамнез ВТЭО • Бесси-мная тромбофилия высокого риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Во время беременности и в течение 6 недель послеродового периода назначить НМГ в профилактических дозах.
Промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> • Однократное ВТЭО в анамнезе, связанная с транзиторным фактором риска, к-ый отсутствует в настоящее время, без тромбофилии, семейного анамнеза или других факторов риска, • Бессимптомная тромбофилия (за исключением тромбофилии высокого риска). 	<ul style="list-style-type: none"> • Во время беременности не назначать рутинную профилактику НМГ. • В течение 7 дней послеродового периода (или 6 недель при наличии семейного анамнеза или других факторов риска) назначить НМГ в профилактических целях.

Антифосфолипидный синдром

- Клинические проявления: Венозные или артериальные тромбозы различной локализации. Привычное невынашивание до 10 недель гестации, или хотя бы одной потери беременности после 10 недель, или преждевременных родов до 35 недель гестации при преэклампсии или ЗВУР плода.
- Лабораторные проявления: Двукратное с интервалом в 12 недель выявление ВА и/или а/т к кардиолипину и/или антител к В2-гликопротеину 1 в среднем или высоком титре.
- Диагноз считается достоверным при сочетании хотя бы одного или более клинических проявлений с результатами лабораторных исследований.
- Harris E., Pirangeli S. *Primari, secondary and catastrophic antiphospholipid syndrome: whats in a name. Semin. Thromb. Hemost.* 2008;34;219-26

Рекомендации АФС

(RCOG Green-top Guideline №37a)

- Клинические проявления АФС в анамнезе – при наступлении беременности начать проф-ку НМГ и продолжить до конца бер-ти и 6 недель п/родового периода.
- Если нет в анамнезе клиники АФС возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. В послеродовом периоде проф-ка НМГ **обязательна**.

Данные ЦРМ

- 1. **В ПГП** – гепариноиды, дезагреганты длительным курсом. НМГ при диссоциации в тестах не менее 2 недель с переходом на гепариноиды. Плазмаферез не менее 1 ОЦК.
- **При беременности**. До 12 недель НМГ. После 12 недель возможны прерывистые курсы НМГ в зависимости от показателей гемостаза
- **Допустимые изменения гемостаза для беременных, которые не требуют коррекции, не считается правилом для беременных с наличием А/Т к кардиолипину или ВА.**

Профилактика ВТЭО с выявленной наследственной тромбофилией (RCOG Green-top Guideline №37a)

- Доказанная наследственная тромбофилия высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики при наличии других факторов риска – начать профилактику НМГ при подтверждении факта беременности, на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода
- В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии других факторов риска **возможно** ведение беременности без рутинного назначения НМГ. **Однако проф-ка НМГ должна быть назначена в послеродовом периоде.**

Собственный опыт: мутация Лейден

Возраст	33	27	37	26	30	28	34	29	37	31
Соматический анамнез	-	ТПВ, гло-т	- ЭКО	-	-	тия ЭКО	-	-	-	-
Кол-во потерь	4	2	4	2:ПЭ, -, ант-гибель	3	2	3	3	2	2
Была ли ПГП	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+
Как протекала данная беременность	22 нед 1А	РГ, 1А, цистит, ЗВУ	РГ	-	гиперк оагуляция	гиперк оагуляция	гиперк оагуляция	гипер коагуляция	ПЭ, гипер	
Схема терапии	+ -,+	+	-+	+_-+	+++++ +++	+++++ +++	+--+--	+++++	+--+	+,-,+_-
Сочетание мутаций	F5, Pal гом	F5, MTHFR го	F5, FGBro	F5, ITGB3г e	F5, MTHFR Pal	F5, Pal, FGBг	F5, F2	F5,	F5, FGBг	F5,
Сроки родов	38 к	36к	39к	39к	37	39к	38	39к	35к	37к

Диагностический алгоритм

Анамнестический этап

1. Репродуктивные потери;
2. Наличие у больной или ее родственников заболеваний: сердечно-сосудистые, эндокринные, онкология, заболевания крови, инфаркты, инсульты, варикозное расширение вен, тромбофлебиты и др.
3. Бесплодие.
4. Длительный прием ЗГТ.

Клинический этап

1. Синдром потери плода;
2. Патология со стороны мать-плацента-плод (замершие беременности ранних сроков, неразвивающаяся беременность, ФПН, антенатальная гибель плода, ЗВУР);
3. Тромбозы различной локализации;
4. Экстрагенитальная патология

Лабораторный этап

1. Развернутый анализ гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный, антикоагулянтное и фибринолитическое звенья;
2. Волчаночный антикоагулянт;
3. Ат к кардиолипину;
4. Ат к $\beta 2$ гликопротеину;
5. Генетическая предрасположенность к тромбофилии;
6. Липидный спектр;
7. АЛТ, АСТ, СРБ, билирубин, Hb, сахар крови

ВАЖНО!

При бесплодии определить роль системы гемостаза, как ведущей или сопутствующей причины бесплодия

- - Если в анамнезе есть синдром потери плода (неразвивающаяся беременность, СВ, ПР, АГП), преэклампсия, ФПН в предыдущих беременностях необходимо 1) исследование максимального спектра гемостазиологических показателей, предрасположенность к тромбофилии, антитела к кардиолипину, ВА, антитела к В2 гликопротеину1; 2) Обязательна предгравидарная подготовка; 3) Профилактика осложнений с 1-го дня наступления беременности;
- - Диагностировать компенсированную гиперкоагуляцию при беременности (до 6 недель, 12-16 недель, 22-26 недель, 31-34 недель В ДИНАМИКЕ) - ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПАТОЛОГИИ
- - При патологическое изменение со стороны мать-плацента-плод (даже при отсутствии факторов риска): контроль гемостаза и обязательно начать профилактику изменений в гемостазе или коррекцию выявленных нарушений
- -

ВАЖНО!

- - Если в анамнезе были заболевания ассоциированные с тромбогеморрагическими осложнениями **определить наследственную или приобретенную патологию гемостаза до наступления беременности**
- - В программе ЭКО контроль гемостаза: **ВСЕМ ПАЦИЕНТКАМ, БЕЗ ИСКЛЮЧЕНИЯ - профилактика или коррекция выявленных изменений**



- Патогенетически обоснованная профилактика позволяет предупредить осложнения беременности со стороны матери и плода в большинстве случаев