

УДК 618.36:616.12-008.3-005.6-037-084-071:575.113

Ю.М. Дука, М.І. Ющенко

Профілактика і прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 35-38; doi 10.15574/HW.2022.162.35

For citation: Duka YuM, Yushchenko MI. (2022). Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case). Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 35-38; doi 10.15574/HW.2022.162.35

Мета — проаналізувати ефективність своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики в пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом на підставі оцінки перебігу вагітності й післяпологового періоду в цієї жінки.

Клінічний випадок. Жінка із синдромом втрати плода та рецидивними венозними тромбозами звернулася на консультацію для планування наступної вагітності. Під час обстеження виявили гомозиготний поліморфізм гена F₂-протромбін (-20210 G>A), зниження активності протеїну S до рівня 35%, що вказало на вкрай високі ризики тромбоемболічних ускладнень. Вагітність наступила на тлі антикоагулянтної терапії в поєднанні з прегравідарною кофакторною вітамінотерапією. Протягом вагітності пацієнтка отримувала низькомолекулярні гепарини в лікувальних дозах разом з ацетилсаліциловою кислотою в дозі 150 мг на добу, діосмін 600 мг і кофакторну вітамінотерапію. За результатами комбінованого скринінгу в I триместрі з розрахунком ризиків прееклампсії жінку віднесли до групи високого ризику її розвитку. У терміні 23–24 і 32–33 тижні гестації провели аналіз на розрахунок ризику перинатальних ускладнень у II–III триместрах щодо визначення співвідношення водорозчинна тирозинкіназа-1 / плацентарний фактор росту (Sflt-1/PIGF). За отриманими даними, профілактична терапія, призначена пацієнтці, була адекватною та ефективною. Вагітність завершилася в терміні повних 37 тижнів вагітності самостійними пологамі в головному передлежанні, без ускладнень. Народився хлопчик масою тіла 2950 г, за шкалою Апгар — 7/8 балів.

Висновки. Клінічний випадок — яскравий приклад того, як може якісно й ефективно працювати своєчасно призначена, адекватна профілактична терапія, навіть у жінок із досить обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом. Цей випадок підтверджує необхідність і доцільність застосування всього сучасного діагностичного арсеналу, який існує в Україні, для прогнозування виникнення «великих» акушерських синдромів, що донині посідають одне з провідних місць у структурі материнських і перинатальних втрат. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, генетичні поліморфізми, тромбофілія, прееклампсія, прогнозування, ангіогенні фактори росту, антиангіогенні фактори росту.

Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case)

Yu.M. Duka, M.I. Yushchenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze the effectiveness of the timely appointment of pathogenetically justified secondary prevention in a patient with a burdened thrombotic and obstetric anamnesis based on the assessment of the course of pregnancy and the postpartum period in this woman.

Clinical case. A woman with fetal loss syndrome and recurrent venous thrombosis applied for a consultation to plan pregnancy. The examination revealed a homozygous polymorphism of the F₂-prothrombin gene (-20210 G>A), a decrease in protein S activity to the level of 35%, which indicated an extremely high risk of thromboembolic complications. Pregnancy occurred on the background of anticoagulant therapy in combination with pregravid cofactor vitamin therapy. During pregnancy, the patient received low molecular weight heparins in therapeutic doses in combination with acetylsalicylic acid at a dose of 150 mg per day, diosmin 600 mg and cofactor vitamin therapy. According to the results of combined screening in the I trimester, with the calculation of the risks of preeclampsia, the woman was classified as a high risk group for its development. At 23–24 and 32–33 weeks of gestation, an analysis was performed to calculate the risk of perinatal complications in the II–III trimesters by determining the ratio of water-soluble tyrosine kinase-1 / placental growth factor (Sflt-1/PIGF). The data obtained indicated that the preventive therapy prescribed to the patient was adequate and effective. The pregnancy was completed at the full 37 weeks of gestation by spontaneous delivery in cephalic presentation without complications. A boy was born weighing 2950 g, Apgar score — 7/8.

Conclusions. The clinical case is a vivid example of how well-timed, adequate prophylactic therapy can work efficiently and effectively, even in women with a rather burdensome thrombotic and obstetric history. This case confirms the necessity and expediency of using the entire modern diagnostic arsenal that exists in Ukraine to predict the occurrence of «Great» obstetric syndromes, which to this day occupy one of the leading places in the structure of maternal and perinatal losses.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, genetic polymorphisms, thrombophilia, preeclampsia, prognostication, angiogenic growth factors, antiangiogenic growth factors.

Вступ

В умовах норми система гемостазу знаходиться в стані рівноваги, що забезпечується слабкою активацією коагуляційного каскаду та активністю природної антикоагулянтної та фібринолітичної систем, що протидіють їй, тим самим запобігаючи розвитку спонтанних тромбозів. Вагітність сама собою є станом, що в 5–6 разів підвищує ризик венозних тромбозів. Окрім того, у III триместрі швидкість кровотоку у венах нижніх кінцівок зменшується наполовину, що зумовлено частково механічною обструкцією вагітною маткою венозного відтоку, частково — зниженням тону венозної стінки через гормональну перебудову організму під час вагітності. Отже, тенденція до стазу крові разом із гіперкоагуляцією при фізіологічній вагітності уможливорює за несприятливих умов розвиток тромбозів і тромбоемболії [2–4,6]. Різноманітні зміни в організмі вагітної жінки разом із гіперкоагуляційним станом призводять до майже п'ятикратного збільшення ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) під час вагітності. Цей ризик залишається підвищеним до 12 тижнів після пологів [2–5,7]. Найважливішим індивідуальним фактором ризику ВТЕ під час вагітності є тромбоз в анамнезі. Від 15% до 25% тромбоемболічних подій під час вагітності є повторними подіями. Таким чином, ризик повторної ВТЕ під час вагітності також підвищується в 3–4 рази. В останніх дослідженнях частота повторної ВТЕ в жінок, які не отримували антикоагулянтної терапії, коливається від 2,4% до 12,2% проти 0% до 2,4% випадків у жінок, які її отримували [4,7,8,10,12]. Окрім тромбозу в анамнезі, найважливішим індивідуальним фактором ризику розвитку ВТЕ під час вагітності є тромбофілія. Тромбофілія притаманна 20–50% жінок, які перенесли ВТЕ під час вагітності та післяпологового періоду. За умови попередньої тромбофілії (генетичної і/або набутої) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності підвищується в десятки або сотні разів. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів, таких як ожиріння, здатна потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних [4–6]. Також у вагітних із набутою та вродженою тромбофілією додатково підвищується ризик розвитку різноманітних проявів плацентарної дисфункції, у тому числі прееклампсії, синдрому затримки росту плода та передчасного відшарування плаценти [1,3,5–7,12].

Мета дослідження — проаналізувати ефективність своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики в пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом на підставі оцінки перебігу вагітності й післяпологового періоду в цієї жінки.

Клінічний випадок. *Пацієнтка М.*, віком 38 років, із синдромом втрати плода звернулася на консультацію до співробітників кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету на етапі планування наступної вагітності. З анамнезу відомо, що в жінки було п'ять вагітностей, жодна з яких не завершилася пологамі. Структура акушерських втрат мала такий вигляд: три вагітності завершилися повним мимовільним викиднем у терміні 3–5 тижнів; в одному випадку переривання вагітності відбулося в терміні 11 тижнів, також по типу повного мимовільного викидня; а одна з вагітностей завершилася передчасними пологамі та інтранатальною загибеллю плода в терміні 23 тижні гестації. При вивченні анамнезу привертала увагу епізоди тромбозу глибоких вен правої нижньої кінцівки двічі — у 28 років і 35 років; транзиторний церебральний ішемічний напад із пароксизмальним станом, із септальним стенозом правої хребетної артерії в початковому відділі, стенозом міжхребцевих дисків нервового каналу, септальним стенозом лівої внутрішньої сонної артерії на рівні C1 у віці 35 років. Із приводу цього жінці проведено скаленотомію, десимпатизацію, усунення септального стенозу початкового відділу лівої хребетної артерії. Після консилиуму судинного хірурга та лікаря-гематолога пацієнтці призначено терапію у вигляді ривароксабану в дозуванні 20 мг на добу. Додатково, соматичний анамнез був обтяжений за рахунок есенціальної (первинної) гіпертензії I ступеня 3-ї стадії; ранньої мозочкової атаксії та ожиріння II ступеня.

Враховуючи анамнез, пацієнтці рекомендовано пройти обстеження на спадкові та набуті форми тромбофілії. У результаті дослідження виявлено гомозиготний поліморфізм гена F2-протромбін (-20210 G>A) та позитивний результат рівня IgM до β_2 -глікопротеїду, який становив 68,3 Од/мл. Також, враховуючи неможливість дослідити наявність у пацієнтки інших видів тромбофілій високого ризику, зокрема, наявність поліморфізмів антитром-

біну III, протеїнів C і S, проведено дослідження активності цих білків у сироватці крові. За результатами дослідження виявлено зниження активності протеїну S до рівня 35%, що додатково свідчило на користь у край підвищеного ризику венозних тромботичних акушерських ускладнень у цієї жінки.

На етапі обстеження проведено доплерометрію судин нижніх кінцівок, краніальних та екстракраніальних судин. Під час доплерометрії судин нижніх кінцівок виявлено ознаки клапанної недостатності на рівні стегнового та підколінного сегментів зліва, справа — тотальний тромбоз глибоких вен і частини підшкірних вен на правій нижній кінцівці, верхній рівень тромбу в загальній стегновій вені вище остіального клапана на 5 см, остіальний клапан тромбований, нижче нього — велика підшкірна вена, яка стискається, дистальніше тромб продовжується на стегнову вену, суральний синус і задні тибіальні вени. Спостерігається реканалізація 50% тромбу в стегновій вені.

Через 12 тижнів після першого аналізу, відповідно до Сіднейських критеріїв, пацієнтці повторно проведено дослідження на рівень антифосфоліпідних антитіл. Результати були негативними за всіма показниками. Також, враховуючи існуючі ризики, додатково проведено дослідження на визначення титру антитіл до аннексину V. Негативний результат за всіма показниками дав змогу з великою долею вірогідності виключити діагноз антифосфоліпідного синдрому. Після дообстеження, повторної консультації із судинним хірургом, жінці дозволили планувати наступну вагітність на тлі ривароксабану, який вона на той час застосовувала в дозі 20 мг на добу протягом 2 років.

Вагітність наступила на тлі антикоагулянтної терапії, прегравідарної кофакторної терапії фолієвою кислотою в дозі 1200 мкг на добу, вітаміном D 4000 МО на добу; цитратом магнію 1970 мг (у перерахунку на елементарний магній — 300 мг) і вітаміном B₆ у дозі 30 мг на добу протягом двох овуляторних циклів. З моменту реєстрації позитивного рівня хоріонічного гонадотропіну людини вагітну переведено з ривароксабану на лікувальну дозу еноксапарину в поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою в дозі 50 мг увечері після вживання їжі. Антикоагулянтну терапію призначено згідно з міжнародними рекомендаціями «Royal College of Obstetricians and Gynaecologists «Reducing the Risk of Venous Thromboembolism

during Pregnancy and the Puerperium» Green-top Guideline No. 37a [9], дозування і кратність підібрані з урахуванням ваги пацієнтки (82 кг): призначено еноксапарин у дозі 40 мг підшкірно кожні 12 год, під контролем коагулограми кожні 14 діб.

У терміні гестації 8 тижнів з'явилися незначні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, у зв'язку з чим жінку госпіталізовано до відділення медицини плода та патології ранніх термінів вагітності «Дніпропетровського обласного перинатального центру зі стаціонаром» (тепер — Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я»). Після госпіталізації та перевірки життєздатності плода за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), виключення внутрішньоматкової гематоми, вищезгадана терапія не відмінювалася. Вагітна спостерігалася в умовах стаціонару. Кров'янисті виділення припинилися протягом двох діб. Контроль серцебиття плода проведено в динаміці. Далі пацієнтку виписано і переведено на амбулаторне спостереження в тому ж лікувальному закладі. Під час проведення ультразвукового скринінгу в 12 тижнів вагітності додатково визначено пульсаційні індекси (PI) маткових артерій. Установлено PI вище 95-го перцентиля з реєстрацією декратичних виїмок в обох маткових артеріях. При проведенні дослідження PRISCA-1 рівень PAPP-A становив 1,24 МоМ, рівень плацентарного фактора росту (PlGF) — 0,54 МоМ. З огляду на вкрай великі ризики плацента-асоційованих ускладнень пацієнтці розраховано ризик прееклампсії згідно з калькулятором FMF (Fetal medicine foundation) і отримано ризик 1 до 100, що вважається високим ризиком її розвитку, після чого додатково пацієнтці збільшено дозу ацетилсаліцилової кислоти до 150 мг на добу. Додатково призначено діосмін у дозуванні 600 мг на добу.

Далі, з огляду на високі ризики розвитку прееклампсії, пацієнтці призначено аналіз на співвідношення водорозчинної тирозинкінази-1 / плацентарного фактора росту (Sflt-1/PlGF) у терміні 23–24 тижні вагітності. Результат був вищим за задовільний — 2,634, що вказувало на низький ризик розвитку плацента-асоційованих ускладнень, хоча б у найближчі чотири тижні. Також цей аналіз був повторно виконаний у терміні 32–34 тижні, а отриманий результат знову був задовільним — 1,51. Усі ці дані вказували на те, що профілактична терапія,

призначена пацієнтці, була адекватною та ефективною. Контроль показників коагулограми не виявив відхилень у маркерах на тлі триваючої антикоагулянтної терапії.

Незважаючи на гарний перебіг вагітності та лабораторні показники, через дані анамнезу та ризик розвитку тромботичних мікроангіопатій, до яких, до речі, належать не тільки такі рідкісні ускладнення, як тромбоцитопенічна пурпура, типовий гемолітико-уремічний синдром та атипичний, але й прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром, пацієнтку спрямовано на визначення активності ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-1-like domains, member 13) і визначення антитіл до нього. Виявлено активність на рівні 114,9% (норма — 60–121), рівень антитіл — 3,4 U/ml (норма — <12).

Вагітність завершилася в терміні повних 37 тижнів вагітності самостійними пологами в головному передлежанні, без ускладнень. Народився хлопчик масою тіла 2950 г, за шкалою Апгар — 7/8 балів. Після закінчення пологів жінці рекомендовано гематологом перейти на варфарин, але пацієнтка залишила прийом еноксапарину в дозі 0,3 двічі на добу. Жінку виписано на третю добу післяпологового періоду. Пізній післяпологовий період також перебігав без ускладнень.

Хочеться відмітити особливості цього року життя пацієнтки та дитини. Жінка народила за місяць до початку війни в Україні, потім із початком вторгнення була вимушена виїхати до родичів, які мешкають у Канаді. Тривалий переліт, адаптація на тлі стресу в чужій країні пройшли без тромботичних ускладнень. На цей час малюку виповнилося 10 місяців. Хлопчик на грудному вигодуванні. Жінка годує на тлі застосування еноксапарину. Відхилень у стані здоров'я цієї дитини педіатри не реєструють. Жінка почувається добре.

Висновки

Отже, цей клінічний випадок — яскравий приклад того, як може якісно та ефективно працювати своєчасно призначена, адекватна профілактична терапія, навіть у жінок із досить обтяженим тромботичним і акушерським анамнезом. Цей випадок підтверджує необхідність і доцільність застосування всього сучасного діагностичного арсеналу, який існує в Україні, для прогнозування виникнення «великих» акушерських синдромів, що донині посідають одне з провідних місць у структурі материнських і перинатальних втрат.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arya R. (2011). How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *British journal of haematology*. 153 (6): 698–708. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08684.x>.
2. Duka YuM. (2018). *Henetychni polimorfizmy ta systema hemostaza u zhinok iz zahrozoiu nevnoshuvannia vahitnosti zalezno vid masy tila. Z turbotoiu pro Zhinku*. 87 (3): 11–12.
3. Duka YuM. (2016). *Patohenetychne obhruntuvannia diahnostyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila. Thesis. Repozytarii DDMU*. URL: http://repo.dma.dp.ua/702/1/Aref_Duka.pdf.
4. Duka YuM. (2017). *Henetychni polimorfizmy ta systema hemostaza u zhinok iz zahrozoiu nevnoshuvannia vahitnosti zalezno vid masy tila. Z turbotoiu pro Zhinku*. 82 (7): 7–8.
5. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. (2005). Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 143 (10): 697–706. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006>.
6. James AH. (2009). Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 1: 277–285. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.277>.
7. Loskutova TO, Demchenko TV, Kryachkova NV. (2020). Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 25 (2): 66–71.
8. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology*. 132 (2): 171–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015, April). Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline: 37a: 40. <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>.
10. Van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG et al. (2009). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human reproduction update*. 15 (4): 409–421. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp009>.
11. Vasylieva IA. (2019). Ryzyky ta profilaktyka venoznykh tromboziv ta koahuliatsiinykh rozladiv pid chas vahitnosti, polohiv ta pisliapolozhovoho periodu u zhinok iz nabutoiu abo vrodzhenoiu trombofilieiu. *Z turbotoiu pro Zhinku*. 95: 2.
12. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M et al. (2020). Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1) / PLGF (Placental Growth Factor) Ratio. *Journal of the American Heart Association*. 9 (7): e015548.

Відомості про авторів:

Дука Юлія Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Ющенко Максим Ігорович — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.