

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРИОДА ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

Проф. А. Ю. ЩЕРБАКОВ, Т. А. МЕЛИКОВА, Д. Н. ШАПОВАЛ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Установлено, что для беременных женщин с болезнью Грейвса характерно развитие хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что влечет за собой осложненное течение периода гестации для матери и плода. В схему лечения таких пациенток был включен натуральный антикоагулянт сулодексид, что способствовало достоверной нормализации показателей гемостазиограммы, улучшению кровоснабжения в плацентарно-плодовом комплексе и тем самым обеспечивало уменьшение показателей акушерских осложнений и перинатальной смертности.

Ключевые слова: гемостаз, беременность, болезнь Грейвса, сулодексид.

Беременность — это период, который вызывает сильный физиологический стресс как для матери, так и для плода. Однако, если она осложняется эндокринными нарушениями, в частности гипертиреозом, то угроза для неблагоприятных исходов у матери и плода может значительно возрасти [1, 2]. Гипертиреоз встречается в 1–2 случаях на 1000 беременных женщин, наиболее распространенной его причиной (80–85%) является болезнь Грейвса (БГ) [2]. К другим причинам относятся функциональная аденома, тиреоидит и чрезмерное потребление гормонов щитовидной железы. Руководящие принципы клинической практики для лечения гипертиреоза во время беременности были разработаны академическими обществами, включая Европейскую тиреоидную ассоциацию, Американскую ассоциацию клинических эндокринологов и Американский колледж акушеров и гинекологов [1–3].

Иммунная регуляция человека включает гомеостаз между активностью Т-хелпера 1 (Th1) и Т-хелпера 2 (Th2), при этом клетки Th1 управляют клеточным иммунитетом, а гуморальным иммунитетом — Th2-клетки. Иммунный статус беременности — состояние Th2, которое обеспечивает переносимость плода во время беременности, и это считается причиной того, что тяжесть БГ (и других аутоиммунных заболеваний) обычно уменьшается после первого триместра [2–4].

Во время беременности снижается проявление тиреотоксикоза, но в послеродовом периоде гормональный дисбаланс нарастает, так как иммунный статус возвращается в состояние Th1 [2, 4].

В редких случаях роды, кесарево сечение и инфекции могут усугубить гипертиреоз до такой степени, что наблюдаются случаи «шторма щитовидной железы» (угрожающая жизни форма гипертиреоза) [4, 5].

Гипертиреоз, вызванный БГ, как правило, ухудшается в течение I триместра, затем улучшается во II и III и снова становится более выраженным

после родов. Плацентарный человеческий хорионический гонадотропин структурно подобен тиреотропному гормону (ТТГ), считается, что увеличение хорионического гонадотропина человека в первом триместре является причиной стимуляции щитовидной железы. По мере прогрессирования беременности пациенткам обычно требуются более низкие дозы антигипертиреозных препаратов. Тщательный мониторинг функции щитовидной железы следует продолжать после родов в ожидании послеродового обострения, пока пациент не достигнет стабильного состояния эутиреоза [1, 6].

Опираясь на результаты многочисленных исследований, можно утверждать, что у женщин с БГ существует ряд осложнений течения беременности, например повышенный риск развития преэклампсии, плацентарной недостаточности, внутриутробной задержки развития плода и даже антенатальной гибели плода [6, 7, 8]. Гормональные и метаболические нарушения, развивающиеся в организме женщины во время беременности, оказывают важное влияние на различные органы и системы [6, 8]. Это касается и гемостаза как одной из лабильных функциональных систем организма. Процесс свертывания крови является сложным многокомпонентным физиологическим защитным механизмом [6, 8, 9].

Учитывая, что клиницисты часто пренебрегают взаимосвязью между гипертиреозом и системой коагуляции, актуальными становятся обследование беременных женщин на изменения в коагуляционном звене гемостаза и улучшение схем своевременной коррекции выявленных нарушений [10–12]. Для решения этой задачи мы использовали препарат с действующим веществом сулодексидом, обладающим высокой антитромботической активностью и умеренной антикоагулянтной [9, 10, 12].

Цель данной работы — определить эффективность работы антикоагулянтного препарата нового поколения у беременных женщин с БГ.

Были обследованы 28 беременных женщин с БГ, отягощенной гетерцистеинемией (I группа). Контрольную (II) группу составили 30 соматически здоровых беременных.

Критериями включения в исследование были наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных абортів и/или преждевременных родов; указания на развитие гестоза, анемии, плацентарной недостаточности в течение предыдущих беременностей; сосудистые нарушения, в том числе тромбоз периферических венозных и артериальных сосудов; достигнутое состояние эутиреоза, поддержание гомеостаза низкими дозами антигипертензивных препаратов.

Критериями исключения из исследования служили: врожденные тромбофилии; наличие других патогенетических аутоиммунных заболеваний; антифосфолипидный синдром; пациентки с некомпенсированными формами экстрагенитальной патологии; беременные с изосенсибилизацией по системе АВО и Rh-фактору; беременные после ранее перенесенных гинекологических операций на матке и корпорального кесарева сечения.

Все обследованные женщины находились в одной возрастной категории, были сопоставимы по антропометрическим показателям, количеству родов и частоте соматических заболеваний.

Обследование беременных проводилось в соответствии с приказом МЗ Украины от 15.07.2011 № 417 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Гемостазиограмма включала следующие параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), общий коагуляционный потенциал крови, определяемый по времени рекальцификации (ВР), тромбиновому времени (ТВ); индекс спонтанной агрегации тромбоцитов (ИСАТ) и общее количество тромбоцитов (Тц). В исследование включили определение D-димеров, уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ).

Все полученные данные обрабатывались в компьютерной программе SPSS (v. 13.0) StandardVersion и Statisticav.6.0 (Stat.Soft.Inc., США, № STTS17124692). Использовали параметрические критерии Стьюдента и Фишера, рассчитывали среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Критерием достоверности считали $p < 0,05$ [13].

С целью изучения эффективности исследуемого антикоагулянта мы определяли показатели системы гемостаза у беременных с БГ (I группа) до и после лечения, а также проводили сравнение с аналогичными показателями в группе соматически здоровых беременных (II группа) (таблица).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что сниженный показатель Тц у беременных женщин с БГ связан с увеличенным тромбообразованием, что приводит к повышению ИСАТ. Показателем гиперкоагуляции является также снижение ТВ. В результате возросшего использования белка фибриногена его уровень понижен. АЧТВ – один из показателей «внутреннего» звена свертывающей системы. У наблюдаемых женщин отмечено снижение АЧТВ, что является прямым показателем риска тромбоза. Указанные изменения приводят к активации фибринолитического звена системы гемостаза, что характеризуется повышением активности плазминогена и возрастанием D-димеров и концентрации РКФМ в плазме крови.

Лечение беременных с БГ проводилось по индивидуальной схеме для каждой женщины. Главными звеньями лечебно-профилактических мероприятий были антиагрегатная и антикоагуляционная, тиреостатическая, седативная терапия, коррекция развившейся плацентарной недостаточности, преэклампсии, угрозы прерывания беременности. В комплексное лечение 28 беременных с БГ мы включали сулодексид по схеме: 600 ед.

Гемостазиограмма у обследованных беременных до и после лечения

Показатели	I группа, n = 28		II группа, n = 30
	до лечения	после лечения	
Тц, 10 ⁹	141,2±6,4*	216,1±2,8	222,4±1,91
ИСАТ, ед.	13,73±1,63*	7,14±0,90**	6,81±0,83
ВР, с	76,5±2,78*	84,27±1,22	83,98±2,45
ТВ, с	15,21±1,82*	17,24±1,59	18,15±1,19
АГ — III, %	74,52±1,89*	82,14±1,10	84,14±3,25
ФГ, г/л	2,34±0,19*	3,14±0,26**	3,57±0,16
АП, %	120,05±2,19*	116,2±1,14	117,31±2,84
АЧТВ, с	16,77±0,46*	21,98±1,14	22,18±1,15
D-димеры, нг/мл	1140±114*	980±134	960±110
РКФМ, мкг/мл	34,73±1,68*	29,13±1,59	28,47±1,18

* $p < 0,05$ разница достоверности по сравнению со II группой; ** разница достоверности до и после лечения. ФГ – фибриноген.

1 раз/сут внутримышечно в течение 20 дн, далее на протяжении 30 дн прием per os по 1 капсуле (250 ед.) 2 раза в сутки.

Лабораторным критерием правильной коррекции выявленных нарушений была нормализация показателей системы гемостаза. Клинически эффективность терапии проявлялась устранением симптомов плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода, тромботических осложнений. Таким образом, дополнение стандартной схемы лечения осложнений периода гестации препаратом «Сулодексид» помогло улучшить показатели всех звеньев системы гемостаза у обследованных I группы. Установлено снижение показателя РКФМ, уровня D-димеров до нормальных величин, нормализация показателей «внутреннего» пути свертывания крови и агрегации тромбоцитов, нормальные уровни ИСАТ и АЧТВ, что свидетельствует о достоверном показателе уменьшения риска тромботических осложнений.

Полученные результаты применения натурального антикоагулянта сулодексида показывают достоверную нормализацию гемостазиограммы, улучшение кровоснабжения в плацентарно-плодовом комплексе, тем самым обеспечивая уменьшение показателей акушерских осложнений и перинатальной смертности.

Эффективности терапии отвечают нормализация существующих сдвигов системы гемостаза, снижение клинических проявлений тромбофилии.

Список литературы

1. Treatment of Graves Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation / Ai Yoshihara, Jaeduk Yoshimura, Noh Takuhiro [et al.] // *The J. of Clin. Endocrinology & Metabolism*.— 2012.— Vol. 97, Iss. 7.— P. 2396–2403.— doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2860>
2. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism // D. S. Cooper, L. Bartalena, L. Hegedüs [et al.] // *Eur. Thyroid J., Guidelines*.— 2015.— Vol. 4.— P. 149–163.— doi: <https://doi.org/10.1159/000438750>
3. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / D. S. Ross, H. B. Burch, D. S. Cooper [et al.] // *Thyroid*.— 2016.— Vol. 26 (10).— P. 1343–1421.— doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
4. Лечение диффузного токсического зоба во время беременности / Ю. С. Ловкова, В. В. Потин, Н. Н. Ткаченко, Е. В. Шелаева // *Журн. акушерства и женских болезней*.— 2017.— № 66 (3).— С. 89–96.
5. Болезнь Грейвса и беременность / М. В. Алташина, Е. А. Трошина, Н. Ю. Свириденко, Н. В. Латкина // *Клиническая медицина*.— 2012.— № 10.— С. 71–74.
6. *Simioni P.* Thrombophilia and gestational VTE / P. Simioni // *Thrombosis Research*.— 2009.— P. 41–44.— doi: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(09\)70009-x](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(09)70009-x)
7. Путилова Н. В. Тромбофилии и беременность: патологические основы перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, Ю. С. Щуплецова.— Екатеринбург: НИИ ОММ, 2014.— 112 с.
8. Репродуктивне здоров'я жінок із патологією щитовидної залози / Ю. П. Вдовиченко, Т. Г. Романенко, А. А. Суханова [та ін.].— К.: Старт-98, 2013.— 59 с.
9. *Reyad M.* Monitoring of anti-Xa levels during pregnancy and low molecular weight heparin / K. M. Khasia, M. Reyad // XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics.— 4–10 nov., 2006.
10. *Chandler W. L.* Emergency assessment of haemostasis in the bleeding patient / W. L. Chandler // *Int. J. Lab. Hematol.*— 2013.— Vol. 35.— P. 339.
11. *Грищенко О. В.* Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі / О. В. Грищенко, О. С. Ткачов.— Харків: Торнадо, 2012.— 42с.
12. *Фадеев В. В.* За матеріалами клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування тиреотоксикозу 2016 року / В. В. Фадеев // *Клінічна та експериментальна тиреїдологія*.— 2017.— № 3 (13).— С. 45–56.
13. Практикум з теорії статистики / Н. А. Садовникова, Р. А. Шмойлова, В. Г. Мінашкін [та ін.].— М.: Фінанси і статистика, 2011.— 416 с.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПЕРІОДУ ГЕСТАЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА

А. Ю. ЩЕРБАКОВ, Т. А. МЄЛІКОВА, Д. М. ШАПОВАЛ

Установлено, що для вагітних жінок із хворобою Грейвса є характерним розвиток хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що призводить до ускладненого перебігу періоду гестації для матері і плода. У схему лікування таких пацієнок було включено натуральний антикоагулянт сулодексид, що сприяло достовірній нормалізації показників гемостазиограми, поліпшенню кровопостачання у плацентарно-плодовому комплексі і тим самим забезпечувало зменшення показників акушерської та перинатальної захворюваності й смертності.

Ключові слова: гемостаз, вагітність, хвороба Грейвса, сулодексид.

CURRENT APPROACHES TO TREAT GESTATIONAL PERIOD COMPLICATIONS IN WOMEN WITH GRAVES' DISEASE

A. Yu. SHCHERBAKOV, T. A. MELIKOVA, D. M. SHAPOVAL

The development of chronic disseminated intravascular coagulation syndrome has been established to be characteristic of pregnant women with the Graves' disease, leading to a complicated gestational period for mother and fetus. For these patients a natural anticoagulant sulodexide was included into a treatment protocol, which contributed to a reliable normalization of hemostatic index, improved blood supply in the placental and fetal complex, and thereby it reduced the rates of obstetric and perinatal morbidity and mortality.

Key words: hemostasis, pregnancy, Graves' disease, sulodexide.

Поступила 20.06.2019