

УДК 618.4:616.15.151.5:615.272.52

DOI 10.31684/25418475_2021_3_73

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ЛЕЙДЕН

¹ООО «Медицинский центр «Айболит»», г. Казань²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск³Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул⁴Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. БарнаулСиразитдинова М.М.¹, Пасман Н.М.², Вагнер Ю.Н.², Момот А.П.^{3,4}, Николаева М.Г.^{3,4}

Цель исследования: изучить эффективность пролонгированной тромбопрофилактики после абдоминального родоразрешения у носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, основанной на изучении лабораторного фенотипа

Материалы и методы. Проведено многоцентровое рандомизированное клиническое контролируемое исследование, с включением 171 женщины, носительницы мутации Лейден, генотип G1691A, родоразрешенных абдоминальным путем в плановом порядке. В зависимости от показателя резистентности фактора Va к активированному протеину С (APC-R) на 10 сутки после родов проведена рандомизация. У 17 женщин показатель APC-R по нормализованному отношению (НО) определен в диапазоне >0,5 – выведены из исследования. У 154 пациенток показатель APC-R по НО определен как 0,49 и меньше, и они нуждались в пролонгированной тромбопрофилактике. В основную вошли 99 родильниц - тромбопрофилактика надрупарином кальция в профилактических дозах была продлена до 42 дня послеродового периода. Группу сравнения составили 55 пациенток, которые получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) 10 дней после родов и от дальнейшего использования НМГ отказались.

Эффективность пролонгированного применения НМГ оценивалась по числу случаев венозных тромбозов (ВТЭ), зарегистрированных в течение 42 дней послеродового периода, в основной группе по отношению к группе сравнения.

Результаты. У носительниц мутации Лейден с проявленным фенотипом (APC-R по НО ≤ 0,49) использование НМГ после кесарева сечения длительностью 42 дня статистически значимо снижает риск развития тромботических событий на 12,7% (p=0,0373). При этом необходимо пролечить 8 родильниц, чтобы предупредить один эпизод послеродового ВТЭ.

Выводы: у носительниц мутации Лейден, генотип F5 G1691A, с проявленным лабораторным фенотипом в виде APC-R ≤ 0,49 по НО, после абдоминального родоразрешения оправдано проведение пролонгированной до 42 дней тромбопрофилактики НМГ в профилактических дозах.

Ключевые слова: мутация Лейден, послеродовый период, кесарево сечение, тромбопрофилактика.

DURATION OF THROMBOPROPHYLAXIS WITH LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN AFTER ABDOMINAL DELIVERY IN FACTOR V LEIDEN CARRIERS

¹Medical Center "Aybolit", Kazan, Russia²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia³Altai State Medical University, Barnaul, Russia⁴Altay Branch of National Research Center for Hematology, Barnaul, Russia.Mariya M. Sirazitdinova¹, Natalia M. Pasma², Yulia N. Vagner², Andrey P. Momot^{3,4}, Mariya G. Nikolaeva^{3,4}

Objective: To evaluate the efficacy of prolonged thromboprophylaxis based on the study of the laboratory phenotype after abdominal delivery in carriers of Factor V Leiden G1691A mutation.

Materials and methods. We conducted a multicenter randomized clinical controlled trial that included 171 women with the Factor V Leiden G1691A mutation and had planned abdominal delivery. Depending on the resistance index of factor Va to activated protein C (APC-R), randomization was performed on the 10th day after delivery. In 17 women, the APC-R index according to NR was defined in the range of >0.5, derived from the study. 154 patients had the APC-R index according to NR defined as 0.49 or less and needed prolonged thromboprophylaxis. The main group included 99 recently delivered women who had calcium thromboprophylaxis with nadroparin in preventive doses prolonged to 42 days of the postpartum period. The control group consisted of

55 patients who received low molecular weight heparin (LMWH) 10 days after delivery and refused to use LMWH again.

The efficacy of prolonged use of LMWH was evaluated by the number of venous thromboembolic events (VTE) registered during 42 days of the postpartum period in the main group compared to the control group.

Results. In carriers of the factor V Leiden mutation with a manifested phenotype (APC-R according to NR <0.49), the use of LMWH 42 days after a cesarean section significantly reduces the risk of thrombotic events by 12.7% ($p=0.0373$). At the same time, it is necessary to treat 8 newly delivered women to prevent one episode of postpartum VTE.

Conclusions: In carriers of the Factor V Leiden G1691A mutation with a laboratory phenotype manifested in the form of APC-R 0.49 according to NR after abdominal delivery, prolonged thromboprophylaxis with LMWH in preventive doses is justified for up to 42 days.

Keywords: Factor V Leiden mutation, postpartum period, cesarean section, thromboprophylaxis.

Беременность – состояние, предрасполагающее к развитию венозных тромбозов (ВТЭ). При этом, при небольшом показателе абсолютного риска (0,6-2,2 на 1000 родов), ВТЭ является основной не акушерской причиной материнской смертности в развитых странах, с тенденцией роста за последние два десятилетия. Согласно многочисленным исследованиям, пик тромботических событий приходится на послеродовой период, увеличивая их число в 5-15 раз и сохраняется до 180 дней послеродового периода [1,2]. Самостоятельными факторами риска развития тромботических событий являются абдоминальное родоразрешение, которое увеличивает риск ВТЭ в 15-35 раз [1], и носительство генетических тромбофилий высокого риска [3]. Имеющаяся доказательная база о рисках и времени реализации тромботического события в ante- и постнатальный период предполагает проведение тромбопрофилактики, продолжительность которой в послеродовом периоде составляет от 10 до 42 дней [4]. Гетерозиготное носительство мутации Лейден, генотип G1691A, в сочетании с дополнительными клинико-анамнестическими факторами определяет промежуточный риск развития ВТЭ и продолжительность тромбопрофилактики с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ) 10 дней послеродового периода.

В последние годы, появились исследования, описывающие завышение и/или недооценку степени риска развития ВТЭ по анамнестическим шкалам стратификации [5], что предполагает поиск новых маркеров, объективно прогнозирующих реализацию ВТЭ.

Как известно, свое прокоагулянтное действие мутация Лейден реализует через повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С (APC-R) и в зависимости от ее проявленности и будет определяться риск развития тромбозов. В проведенном нами ранее исследовании, включающем 800 носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, показано, что во всех случаях острого тромбоза показатель APC-R по нормализованному отношению (НО) определен как $\leq 0,49$. При этом доказана обратная

корреляционная связь умеренной силы показателя APC-R с повышенной способностью к тромбообразованию в тесте калиброванной тромбографии. Соответственно лабораторная проявленность генотипа F5 G1691A в виде APC-R может рассматриваться критерием для решения вопроса о целесообразности и длительности применения НМГ [6], в том числе после абдоминального родоразрешения.

Цель исследования: изучить эффективность пролонгированной тромбопрофилактики после абдоминального родоразрешения у носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, основанной на изучении лабораторного фенотипа.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое (города-центры участии: Новосибирск, Казань, Барнаул) рандомизированное клиническое контролируемое исследование, с включением 171 женщины, носительницы мутации Лейден, генотип G1691A.

Критерии включения: генотип F5G1691A; абдоминальное родоразрешение при одноплодной доношенной беременности; информированное согласие женщины.

Критерии исключения: родоразрешение через естественные родовые пути; родоразрешение в сроке гестации менее 37 недель; отягощенный личный тромботический анамнез; антифосфолипидный синдром; носительство генотипов F5(A1691A); F2(A20210A); кровопотеря в родах более 1 литра, требующая гемотрансфузии; тяжелая соматическая патология.

Согласно клиническому протоколу по профилактике ВТЭ в послеродовом периоде все пациентки, включенные в исследование, относились к умеренному риску развития ВТЭ и получали НМГ (надропарин кальция) в профилактических дозах (2850 МЕ анти-Ха) в течении 10 суток. На 10 сутки послеродового периода у родильниц исследовали резистентность фактора Va к активированному протеину С. У 17 женщин показатель APC-R по НО определен в диапазоне $>0,5$. В дальнейшем применении НМГ они не нуждались и были выведены из ис-

следования. У 154 пациенток показатель APC-R по НО определен как 0,49 и меньше. В зависимости от добровольного согласия или несогласия пациентки на пролонгирование приема НМГ женщины рандомизированы на 2 группы. В основную вошли 99 родильниц, которым тромбопрофилактика надропарином кальция

в профилактических дозах была продлена до 42 дня послеродового периода. Группу сравнения составили 55 пациенток, которые получали НМГ 10 дней после родов и от дальнейшего использования НМГ отказались. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

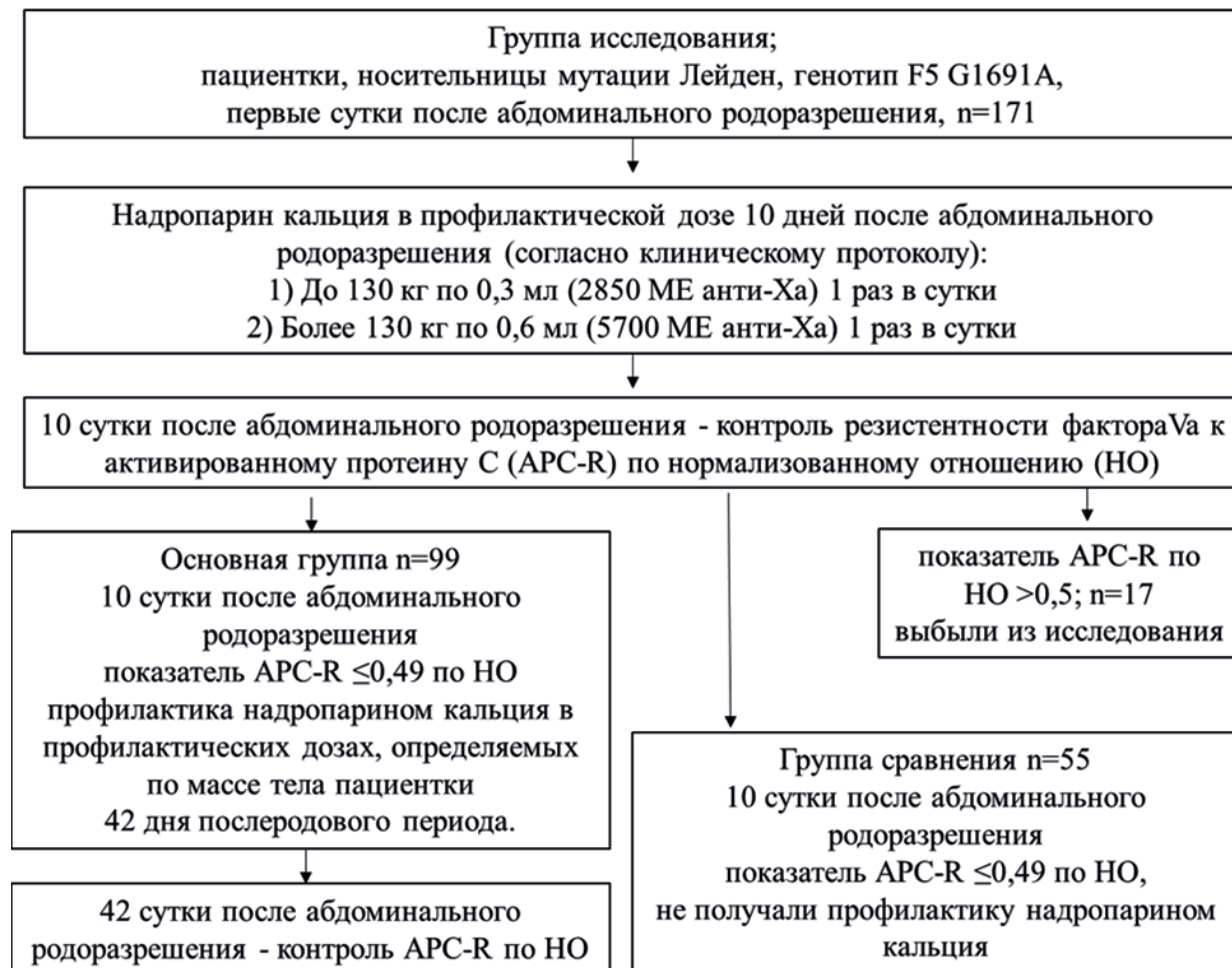


Рисунок 1 - Дизайн проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности пролонгированной послеродовой тромбопрофилактики у носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, основанной на определении лабораторного фенотипа

Эффективность пролонгированного применения НМГ (надропарина кальция) оценивалась по числу случаев ВТЭ, зарегистрированных в течение 42 дней послеродового периода, в основной группе по отношению к группе сравнения.

Нормальность распределения вариационных рядов проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ -квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Для оценки эффективности тромбопрофилактики после кесарева сечения рассчитывались показатели: абсолютный риск в основной группе (EER) и группе сравнения (CER), относительный риск (RR), снижение абсолютного риска (ARR) и относительного риска (RRR), число больных необходимых лечить (NNT), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка данных показала, что пациентки групп исследования сопоставимы по возрасту и паритету. Все женщины были повторнородящие с идентичными показателями к абдоминальному родоразрешению (табл. 1).

Таблица 1

Дополнительные клинико-анамнестические факторы риска развития тромбоэмболических событий у пациенток групп исследования, носительниц генотипа F5G1691A

Анализируемый показатель	Основная группа (n=99), абс. число (%)	Группа сравнения (n=55), абс. число (%)	p
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	34,8 [25,1; 39,8]	33,7 [24,8; 38,5]	0,874
Паритет беременностей, Me [Q1; Q3]	3,1 [1,5;4,2]	3,2 [1,7;4,3]	0,911
Показания для оперативного родоразрешения, в том числе: рубец на матке после кесарева сечения	33 (33,3%)	19 (34,5%)	0,8789
Сочетанные показания (соматическая патология, отягощенный репродуктивный анамнез)	63 (63,6%)	36 (65,5%)	0,8215
Ягодичное предлежание плода	3 (3,0%)	0 (0)	0,3599
Индекс массы тела (ИМТ) до наступления беременности	25,1	25,3	0,8980
Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК)	11 (11,1%)	5 (9,1%)	0,8590

Также, группы сравнения сопоставимы по набору клинико-анамнестических факторов риска развития ВТЭ в послеродовом периоде и, согласно стратификации, относились к умеренному риску развития ВТЭ, что требовало проведение тромбопрофилактики НМГ в течение 10 суток. Только 17 (11,1%) пациенток относились к высокому риску развития ВТЭ (3 и более бала по шкале риска [4]. При этом у одной пациентки показатель APC-R определен по НО >0,5 и она выбыла из исследования на 10 сутки; в основной группе таких пациенток было 11 (11,1%); группе сравнения 5 (9,3%).

Наблюдение за группами исследования выявило, что в основной группе пациенток, получающих профилактические дозы НМГ ежедневно в течение 42 дней послеродового периода, случаев тромбоза не было. В группе сравнения,

до 42 дня послеродового периода включительно, зарегистрировано 7 эпизодов ВТЭ: 4 наблюдения (16, 18, 21 и 37 сутки послеродового периода) – тромбоз глубоких вен бедра, один из которых осложнился развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); 3 случая – тромбоз глубоких вен голени (19, 21 и 27 сутки).

Необходимо отметить, что эпизодов кровотечения в группе, получающей пролонгированную тромбопрофилактику, не зарегистрировано.

Статистические характеристики исследования, свидетельствующие об эффективности тромбопрофилактики в когорте пациенток после абдоминального родоразрешения с APC-R = 0,49 (НО) и меньше при носительстве генотипа F5G1691A, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Статистические показатели эффективности пролонгированного применения НМГ (до 42 дней) у носительниц генотипа F5G1691A, при проявленном фенотипе после абдоминального родоразрешения

Показатель	Статистика
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,0%
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	12,7%
Относительный риск (RR)	0,0373
95% доверительный интервал для RR	0,0021 - 0,6416
Уровень значимости (p-value) для RR	0,0235
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	7,7
95% доверительный интервал для NNT	5,05 - 16,76
Уровень значимости (p-value) для NNT	0,0223

В настоящее время существует пять опубликованных систем оценки риска тромбоза во вре-

мя беременности и после родов. Чрезвычайно трудно сравнить эффективность этих шкал, по-

скольку они направлены на разные группы пациентов и предлагают разные терапевтические подходы [7,8]. Необходимо отметить, что во всех рекомендациях стратегия риска реализации тромбоза основана на подсчете баллов. При этом, валидация шкал риска, демонстрирует необходимость учета региона проживания, этнической принадлежности и многих других вмешивающихся факторов [9-11]. Так, например, французские исследователи предложили собственную стратификацию риска, делая акцент на риски, сопряженные с особенностями течения беременности [7]. Ученые из Китая, продемонстрировали повышение риска ВТЭ после родов при применении глюкокортикоидов во время гестации, чаще с целью профилактики синдрома дыхательных расстройств плода [12].

Руководствуясь стратегией оценки риска Королевского колледжа акушеров гинекологов, принятой и в нашей стране [4], в анализируемой выборке пациенток представленного исследования только 10,0% женщин нуждалось в пролонгированной тромбопрофилактике, что не соответствует персональному риску, определенному с учетом проявленности лабораторного фенотипа при носительстве мутации Лейден.

Персонифицированный подход к длительности тромбопрофилактики после кесарева сечения представлен в ряде исследований и основан на изучении лабораторных параметров системы гемостаза. Так, например, для определения длительности тромбопрофилактики гепарином после родов команда Российских исследователей предлагает использовать методы ротационной тромбоэластометрии и тромбодинамики - 4D [13, 14]. Ученые из Китая также предлагают для контроля за антикоагуляцией использовать показатели тромбоэластографии и уровень D-димера в плазме периферической крови [15]. Безусловно, данные виды исследований высокотехнологичны и информативны, но, выявленные изменения неспецифичны для носительства патологического генотипа F5 G1691A. В связи с чем, показатель резистентности фактора Va к активированному протеину С можно рассматривать как специфический биологический маркер, объективно свидетельствующий не только о риске тромботического события у носителей мутации Лейден, но и о необходимости проведения тромбопрофилактики при его сверхпороговом уровне.

Сильной стороной нашего исследования представляется определение числа больных, необходимых лечить (NTT) для предупреждения одного случая тромботического события. Его показатель 7,7 свидетельствует о высокоспецифичной стратификации пациентов в группу риска для проведения профилактических мероприятий.

Заключение

У носительниц мутации Лейден, генотип F5 G1691A, с проявленным лабораторным фенотипом в виде APC-R $\leq 0,49$ по НО, после абдоминального родоразрешения оправданно проведение пролонгированной до 42 дней тромбопрофилактики НМГ в профилактических дозах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006
2. Tsikouras P., von Tempelhoff G.F., Rath W. Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2017;221(4):161-174. German. doi: 10.1055/s-0043-107618
3. Gerhardt A., Scharf E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *BLOOD.* 2016; 128(19). doi: 10.1182/blood-2016-03-703728
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium: Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
5. Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG.* 2018;125:1109-1116.
6. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Elykomov V.A., Momot K.A. The Role of APC-Resistance for predicting venous thrombosis and pregnancy complications in carriers of Factor V Leiden (1691) G/A Mutation. Croatia: IntechOpen; 2018:33-56. doi: 10.5772/intechopen.72210
7. Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C. et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):897-906. doi: 10.1111/jth.13660
8. Seeho S., Nassar N. Thromboprophylaxis after caesarean: when even the 'experts' disagree. *BJOG.* 2016;123(13):2163. doi: 10.1111/1471-0528.13740
9. Merriam A.A., Huang Y., Ananth C.V., Wright J.D., D'Alton M.E., Friedman A.M. Postpartum thromboembolism prophylaxis

during delivery hospitalizations. *Am J Perinatol.* 2018;35(9):873-881. doi: 10.1055/s-0038-1627098

10. O'Shaughnessy F, Donnelly J.C., Bennett K., Damkier P., Ainle FN, Cleary B.J. Prevalence of postpartum venous thromboembolism risk factors in an Irish urban obstetric population. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1875-1885. doi: 10.1111/jth.14568

11. Naidoo P., Mothilal R., Snyman L.C. Assessment and management of venous thromboembolism risk during pregnancy and the puerperium (SAVE): The South African cohort. *S Afr Med J.* 2019;109(3):186-192. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i3.13487

12. Ge Y.Z., Zhang C., Cai Y.Q., Huang H.F. Application of the RCOG risk assessment model for evaluating postpartum venous thromboembolism in Chinese women: a case-control study. *Med Sci Monit.* 2021;27:e929904. doi: 10.12659/MSM.929904

13. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I. et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med.* 2018;46(3):251-260. doi: 10.1515/jpm-2016-0333

14. Stanciakova L., Dobrotova M., Holly P. et al. How can rotational thromboelastometry as a point-of-care method be useful for the management of secondary thromboprophylaxis in high-risk pregnant patients? *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):828. doi: 10.3390/diagnostics11050828

15. Liu Z., Liu C., Zhong M. et al. Changes in coagulation and fibrinolysis in post-cesarean section parturients treated with low molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620978809. doi: 10.1177/1076029620978809

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: +7 (3852) 566-888
E-mail: nikolmg@yandex.ru

Информация об авторах

Сиразитдинова Мария Михайловна – врач-гематолог высшей категории, МЦ «Айболит», г. Казань.

420102, г. Казань, ул. Серова, 51/11.

E-mail: mariyakzn@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5634-162X>.

Пасман Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6095-1954>.

Вагнер Юлия Николаевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5235-1991>

Момот Андрей Павлович - д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», руководитель лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета», г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Tel: +7 (3852)689800, +7 (3852) 566-994

E-mail: xyzan@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>.

Scopus Author ID: 6603848680.

Поступила в редакцию 10.07.2021

Принята к публикации 17.08.2021

Для цитирования: Сиразитдинова М.М., Пасман Н.М., Вагнер Ю.Н., Момот А.П., Николаева М.Г. Длительность тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином после абдоминального родоразрешения у носителей мутации Лейден. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;3(23): 73–78.

Citation: Sirazitdinova M.M., Pasman N.M., Vagner Yu.N., Momot A.P., Nikolaeva M.G. Duration of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after abdominal delivery in carriers of factor v leiden mutation. *Bulletin of Medical Science.* 2021;3(23): 73–78. (In Russ.)