

А.Ю. Лиманська, А.К. Байдер

## Преконцепційна профілактика венозного тромбоемболізму у жінок з тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):69-72; doi 10.15574/PP.2017.70.69

**Актуальність.** Тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії є важливими проблемами охорони здоров'я з потенційно тяжкими наслідками. Так, серед причин материнської смертності в Україні тромбоемболія легеневої артерії посідає 4–5-те рангове місце, а в країнах Євросоюзу, США, Канаді, Японії вона входить у першу трійку.

**Мета** — вивчити вплив препарату Латрен на агрегаційну здатність тромбоцитів на етапі преконцепційної підготовки жінок, що належать до групи ризику розвитку венозних тромбоемболій.

**Пацієнти та методи.** Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проведено у 24 жінок із хронічною венозною недостатністю II–III ступеня, яка обумовлена варикозною хворобою нижніх кінцівок.

**Результати та висновки.** Достовірними є показники зниження адреналін- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів більше ніж у 1,5 разу в досліджуваних жінок після лікування пентоксифіліном, що доводить комплексну дію препарату на агрегацію тромбоцитів під дією різних індукторів, що в подальшому дає змогу запобігти поліпрагмазії. Використання в комплексній прегравідарній профілактиці жінок із хронічною венозною недостатністю препарату Латрен (виробництво «Юрія-Фарм») дозволяє поліпшити реологічні властивості крові та мінімізувати ризики виникнення внутрішньосудинного тромбування за рахунок компенсації стану тромбоцитарної ланки гемостазу під час майбутньої вагітності.

**Ключові слова:** тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, варикозна хвороба, тромбофілія, пентоксифілін, латрен, агрегація тромбоцитів.

### Preconception prophylactics of venous thromboembolism in women with thromboembolic events in history

A.Yu. Lymanska, A.K. Bayder

«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Rationale.** Deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism are important health problems with potentially severe consequences. Thus, pulmonary embolism ranks 4–5th for the causes of maternal mortality in Ukraine, and in the European Union, the USA, Canada, Japan, it makes the top three.

**Purpose** — to study the effect of Latrenum on the platelet aggregation at the stage of preconceptional preparation of women, who belong to the risk group of venous thromboembolism.

**Materials and methods.** Investigation of platelet aggregation was performed in 24 women with chronic venous insufficiency II–III grade, which is caused by varicose veins of the lower extremities.

**Results and conclusions.** The statistically significant decrease of adrenaline- and collagen-induced platelet aggregation rates by more than 1.5 times was observed in the examined women after pentoxifylline treatment that proves the comprehensive effect of the drug on platelet aggregation under the influence of various inductors and prevents polypragmasy in future. An administration of Latrenum (manufactured by Yuria-Farm LLC) in the integrated preconceptional prevention in women with chronic venous insufficiency improves the blood rheological properties and minimizes the risk of intravascular thrombosis by means of compensation of thrombolytic component hemostasis during the future pregnancy.

**Key words:** deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, varicose vein disease, thrombophilia, pentoxifylline, Latrenum, platelet aggregation.

### Преконцепционная профилактика венозного тромбоземболізма у женщин с тромбоземболіческими осложнениями в анамнезе

А.Ю. Лиманская, А.К. Байдер

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**Актуальность.** Тромбоз глубоких вен и тромбоземболія легочной артерии являются важной проблемой здравоохранения с потенциально тяжелыми последствиями. Так, среди причин материнской смертности в Украине тромбоземболія легочной артерии занимает 4–5-е ранговое место, а в странах Евросоюза, США, Канаде, Японии она входит в первую тройку.

**Цель** — изучить влияние препарата Латрен на агрегационную способность тромбоцитов на этапе преконцепционной подготовки женщин, относящихся к группе риска развития венозной тромбоземболии.

**Пациенты и методы.** Исследование агрегационной способности тромбоцитов проведено у 24 женщин с хронической венозной недостаточностью II–III степени, обусловленной варикозной болезнью нижних конечностей.

**Результаты и выводы.** Достоверные показатели снижения адреналин- и колаген-индуцированной агрегации тромбоцитов более чем в 1,5 раза у исследуемых женщин после лечения пентоксифиллином, что доказывает комплексное действие препарата на агрегацию тромбоцитов под действием различных индукторов, что в дальнейшем позволяет предотвратить полипрагмазию. Использование в комплексной прегравідарній профілактике у женщин с хронической венозной недостаточностью препарата Латрен (Юрия-Фарм) позволяет улучшить реологические свойства крови и минимизировать риск возникновения внутрисосудистого тромбоземболіза за счет компенсации состояния тромбоцитарного звена гемостаза во время будущей беременности.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, тромбоземболія легочной артерии, варикозная болезнь, тромбофилия, пентоксифиллин, латрен, агрегация тромбоцитов.

### Введение

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є важливими проблемами охорони здоров'я з потенційно тяжкими наслідками. Так, серед причин материнської смертності в Україні ТЕЛА посідає 4–5-те рангове місце, а в країнах Євросоюзу, США, Канаді, Японії вона входить у першу трійку таких причин. Тому достатньо гостро стоїть проблема попе-

реджання тромбоемболічних ускладнень під час вагітності та пуерперію, в кожній країні розробляються рекомендації з тромбопрофілактики, основна увага приділяється режимам антикоагулянтної терапії, а жодні з них не містять інформації щодо регуляції тромбоцитарної ланки в преконцепційному періоді та в ранній гестації.

Гостра ТЕЛА може бути фатальною, а у віддаленому періоді, унаслідок її рецидивів,

можливе формування легеневої гіпертензії. Дуже часто ТГВ нижніх кінцівок і ТЕЛА виникають одночасно, у багатьох хворих їх перебіг безсимптомний. У 75% спостережень при ТГВ нижніх кінцівок існує прихована ТЕЛА, а у 80% хворих за наявності ТЕЛА відзначається інвалідність і/або смерть. За даними патолого-анатомічного дослідження, ТЕЛА виявляється у 7,2–16% хворих, а в 50–100 хворих на 100 тис. населення за рік саме ТЕЛА є причиною смерті. У 300 хворих на 100 тис. населення перенесений раніше венозний тромбоз є причиною утворення трофічних виразок нижніх кінцівок. Існуючі дані дають змогу стверджувати, що майже у 25% населення світу в той чи інший період життя виникає венозний тромбоемболізм (ВТЕ).

Тромбоемболія легеневої артерії є причиною смерті 2–5 жінок на кожні 1000 пологів. Вагітність — фактор ризику виникнення ТГВ, частота якого збільшується у 10 разів порівняно з таким у невагітних жінок. Найбільший ризик існує в післяродовому періоді. Під час вагітності та в післяродовому періоді поряд із загальними існують специфічні фактори ризику виникнення ВТЕ, одним з яких є варикозна хвороба вен нижніх кінцівок із розвитком хронічної венозної недостатності (ХВН) різного ступеня вираженості.

Під час вагітності основними етіологічними факторами розвитку ХВН вважаються слабкість судинної стінки, включаючи сполучну тканину і гладку мускулатуру, дисфункцію і ушкодження ендотелію вен, ушкодження венозних клапанів, порушення мікроциркуляції. Крім цього, суттєве значення має компресія нижньої порожнинної і здухвинних вен маткою, що призводить до зростання тиску у венах нижніх кінцівок. Одним із важливих етіологічних факторів є зростання концентрації прогестерону з I триместру, який стимулює дегенеративно-дистрофічні зміни колагенових і еластичних волокон, що призводить до зниження тонуусу стінок вен і розширення їх просвіту. Поряд із цим збільшення об'єму циркулюючої крові на 20–30%, уповільнення кровотоку у венах нижніх кінцівок із формуванням тромботичних мас значно збільшують навантаження на венозну систему нижніх кінцівок [2, 3, 4].

Останнім часом особлива увага приділяється вивченню системи гемостазу при ХВН. Відомо, що збільшення коагуляційного потенціалу відбувається вже в I триместрі вагітності. Саме в цей період відзначається зростання рівня фібриногену зі зниженням концентрації найважливіших проантікоагулянтів — антитромбіну

III і протеїну С. За статистикою, до 30% різних тромбоемболічних ускладнень виникає саме в I триместрі вагітності. До III триместру значно знижується фібринолітична активність крові і збільшується її в'язкість, відзначається значне зростання концентрації VII, VIII, IX, X, XII і зниження синтезу XI факторів [2].

Основну роль у порушенні стану тромбоцитарного ланки гемостазу та активації внутрішньосудинного тромбоутворення відіграють тромбоцити. Їх агрегаційна активність і чутливість до прокоагулянтів істотно впливає на стан кровообігу у великих судинах і на рівні мікроциркуляторного русла. Тромбоцитарні агрегати в мікросудинах практично не піддаються зворотному розвитку, а це призводить до погіршення капілярного кровообігу за рахунок зменшення кількості функціонуючих капілярів і збільшує радіус дифузії та подальшої активації внутрішньосудинної коагуляції.

У молодих здорових людей спонтанна агрегація тромбоцитів виявляється з невеликою частотою. Підвищення спонтанної агрегації тромбоцитів відзначається при ряді патологічних станів: атеросклерозі, пневмонії, ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, інфекційних захворюваннях, цукровому діабеті, гломерулонефриті, облітеруючому атеросклерозі нижніх кінцівок, новоутвореннях, хронічній обструктивній хворобі легень, ХВН. Останнім часом спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд із загальновідомими факторами ризику атеротромбозу (куріння, зниження рівня холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, підвищення діастолічного артеріального тиску, гіперглікемія) виділяється як незалежний фактор ризику розвитку артеріальних і венозних тромбозів. Підставою для цього слугували результати проведеного ще в 1999 р. багатоцентрового проспективного дослідження HAPARG (Haemostaseologische Parameter als Risikofaktoren bei Gesunden: haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers), в якому взяли участь 1884 чоловіки і 989 жінок [1].

Пентоксифілін у даний час є найбільш популярним препаратом для лікування хворих із різними судинними захворюваннями і вторинними судинними синдромами, що розвиваються при багатьох інших, несудинних хворобах.

Унаслідок зниження в'язкості плазми і крові в цілому, пентоксифілін поліпшує реологічні властивості крові, передусім за рахунок скорочення концентрації фібриногену; збільшення еластичності еритроцитів і пригнічення їх агрегації; зменшення агрегації тромбоцитів.

Також пентоксифілін має протизапальні та антиоксидантні властивості. Антиоксидантний ефект пов'язаний насамперед із пригніченням активації нейтрофілів, тому що активовані нейтрофіли продукують супероксидний аніон за допомогою NADPH-оксидази. Доведено, що принаймні в деяких клінічних ситуаціях пентоксифілін знижує рівні прозапальних цитокінів у плазмі крові, таких як фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіни 1 і 6. Оскільки останній цитокін стимулює синтез фібриногену гепатоцитами, можливо, частково за рахунок цього знижується рівень фібриногену в плазмі під час лікування пентоксифіліном [3].

На українському фармацевтичному ринку одним із найбільш доступних препаратів пентоксифіліну є Латрен (пентоксифілін + рінгер лактатний, виробництва «Юрія-Фарм»). Це розчин для інфузій, в якому збалансований ізосмолярний розчин електролітів (Рінгер-лактат) посилює дію пентоксифіліну і завдяки цьому чинить більш виражений позитивний вплив на мікроциркуляторне русло.

**Мета** роботи — вивчити вплив препарату Латрен на агрегаційну здатність тромбоцитів на етапі прекоцепційної підготовки жінок, які належать до групи ризику розвитку венозних тромбоемболій.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проводилось у 24 жінок із ХВН II–III ступеня, що обумовлена варикозною хворобою нижніх кінцівок. У 8 жінок досліджуваної групи при дообстеженні виявлено наявність маркерів тромбофілії та антифосфоліпідного синдрому, що є обтяжливим фактором для розвитку тромбозів. З анамнезу відомо, що у 10 жінок під час попередніх вагітностей або в післяпологовому періоді спостерігалися різні тромбоемболічні ускладнення (ілеофеморальні тромбози — 2 жінки, ТЕЛА — 3 жінки, тромбози глибоких вен нижніх кінцівок — 5 жінок, серед останніх із розвитком трофічних язв — 2 жінки). Усі жінки отримували прекоцепційне лікування препаратом Латрен (виробництва «Юрія-Фарм») — 200 мл внутрішньовенно крапельно протягом 7–10 днів у складі комплексного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, посттромбофлебітичної хвороби, трофічних язв. Лікування проводилося з метою поліпшення кровообігу в мікросудинах, поліпшення реологічних властивостей крові жінок перед настанням вагітності, що, своєю чергою, мінімізує ризику вини-

кнення тромбоемболічних ускладнень у I триместрі. Дослідження проводилося на лазерному агрегометрі BIOLA з використанням індукторів агрегації за стандартною методикою.

### Результати дослідження та їх обговорення

Виникнення і руйнування згустків крові являє собою динамічний процес, що включає взаємодію стінки пошкодженої судини, тромбоцитів, системи згортання крові, фібринолізу, кінінової системи і розвиток запальної реакції, яка здійснюється за участю великої кількості медіаторів. Поліпшення станів, пов'язаних із підвищеним згортанням крові, передбачає зниження агрегації та адгезії тромбоцитів, підвищення рівня активатора плазміногену і плазміну, підвищення рівня антитромбіну III, зниження антитрипсину і альфа-2-антиплазміну, зниження рівня фібриногену тощо. На всі вищевказані процеси впливає пентоксифілін [2, 3].

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі є багатофакторним процесом, при цьому важлива роль відводиться активації тромбоцитів. Найчастіше тромбоцити активуються при контакті з деендотелізованою поверхнею судин. Усе це призводить до виникнення коагуляційного каскаду з утворенням тромбів, часткової або повної оклюзії судини. Виділення ключової ролі активації тромбоцитів у процесі тромбогенезу стало підставою для клінічного використання антитромбоцитарних препаратів як для первинної, так і для вторинної профілактики тромботичних ускладнень.

Здатність тромбоцитів утворювати агрегати слугує основою формування тромбоцитарної пробки, сприяє зупинці кровотечі з дрібних судин. Процес формування тромбоцитарних агрегатів відбувається під впливом індукторів агрегації. У фізіологічних умовах найпотужнішим індуктором агрегації тромбоцитів є тромбоксан A2 (ТХА2), менш сильними — АДФ, адреналін, серотонін, гістамін, тромбін, колаген та ін. У лабораторних дослідженнях найчастіше використовується АДФ, колаген, адреналін; рідше — арахідонова кислота, тромбін та ін. Адгезія і агрегація здійснюється за допомогою глікопротеїнових рецепторів у цитоплазматичній мембрані тромбоцитів.

Дослідження агрегації без додавання індуктора, а саме спонтанна активація, оцінює агрегаційну чутливість тромбоцитів. Індукована агрегація з різними концентраціями АДФ оцінює агрегаційну активність тромбоцитів.

Таблиця

**Динаміка показника агрегаційної активності  
тромбоцитів у жінок у прекоцепційному періоді  
до та після терапії Латреном (%)**

| Показник   | До лікування         | Після лікування      | Норма                 |
|--|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Спонтанна агрегація:<br>Крива світлопропускання<br>Середній розмір агрегатів               | 4,4±0,3<br>1,35      | 2,1±0,1*<br>1,20     | 0,83±0,5<br>0,94±0,24 |
| Адреналін-індукована<br>агрегація:<br>Крива світлопропускання<br>Середній розмір агрегатів | 47,1±3,4<br>10,1     | 28,1±2,3*<br>8,6     | 38,9±1,3<br>6,9±0,8   |
| АДФ-індукована агрегація:<br>Крива світлопропускання<br>Середній розмір агрегатів          | 49,1±2,5<br>10,1±2,0 | 25,2±1,4*<br>8,4±2,1 | 45,7±4,2<br>9,17±0,4  |
| Колаген-індукована<br>агрегація:<br>Крива світлопропускання<br>Середній розмір агрегатів   | 31,3±2,1<br>8,4±1,3  | 18,5±1,4*<br>5,4±2,3 | 20,8±0,5<br>6,5±2,5   |

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з показниками до лікування.

Індукція колагеном відображає адгезійну активність тромбоцитів.

У проведеному нами дослідженні виявлено, що під впливом пентоксифіліну (Латрен, виробництва «Юрія-Фарм») вірогідно знижується рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів (табл.).

Так, із таблиці видно, що АДФ-індукована агрегація тромбоцитів після лікування Латреном знижується майже удвічі порівняно з таким показником до лікування. Це пояснюється тим, що АДФ не тільки є одним з основних стимуляторів агрегації тромбоцитів, але й потенціює тромбоцитарно-лейкоцитарну взаємодію. При цьому утворюються тромбоцитарно-лейкоцитарні агрегати, які стимулюють розвиток локального системного запалення, а також сприяють механічно-блокуючій дії на кровообіг у мікросудинах. Тому зменшення рівня АДФ-індукованої агрегації,

що стабілізує функціональний стан тромбоцитів і перешкоджає звільненню всередині тромбоцитарного АДФ, обумовлює свого роду проти-запальний ефект досліджуваного препарату.

Достовірними є показники зниження адреналін- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів більше ніж у 1,5 разу в досліджуваних жінок після лікування пентоксифіліном, що доводить комплексну дію препарату на агрегацію тромбоцитів під дією різних індукторів, що в подальшому дозволяє запобігти поліпрагмазії.

## Висновки

Комплексний вплив пентоксифіліну на агрегаційну активність кров'яних пластинок призводить до зниження рівня різної за механізмом індукції агрегації тромбоцитів і, своєю чергою, є важливим показником не лише поліпшення кровообігу в мікросудинах, але й одним із маркерів зниження ризику гострих тромботичних ускладнень.

Слід пам'ятати, що труднощі діагностики, частота ВТЕ та обмежені можливості надання ефективної спеціалізованої медичної допомоги (майже 50% хворих із масивною ТЕЛА помирають протягом 30 хв від моменту виникнення перших симптомів) свідчать, що найголовнішим у боротьбі з цією патологією є профілактика.

Використання в комплексній прегравадарній профілактиці жінок із хронічною венозною недостатністю препарату Латрен (пентоксифілін + рінгер лактатний, виробництва «Юрія-Фарм») дає змогу поліпшити реологічні властивості крові та мінімізувати ризику виникнення внутрішньосудинного тромбоутворення за рахунок компенсації стану тромбоцитарної ланки гемостазу під час майбутньої вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

- Breddin H.K. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteer? Results of the HAPARG study / H.K. Breddin, R. Lippold, M. Bittner // *Atherosclerosis*. — 1999. — № 144. — P. 211—219.
- Fernandes J. Pentoxifylline reduces proinflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease — a randomized placebocontrolled study / J. Fernandes, R. de Oliveira, R. Mamoni // *Atherosclerosis*. — 2008. — № 196 (1). — P. 434—442.
- Heinze H. A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery — a prospective randomized and controlled study / H. Heinze, C. Rosemann, C. Weber // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2007. — № 32 (1). — P. 83—89.
- Leukocytedependence of platelet adhesion in postcapillary venules / D. Cooper, J. Russell, K.D. Chitman [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. H1895—H1900.

## Сведения об авторах:

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Байдер Антон Костянтинович** — клинический ординатор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 4.03.2017 г.

# ЛАТРЕН®

## *Комплексний препарат з посиленою мікроциркуляторною дією*

- *Покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові<sup>1</sup>*
- *Покращення регіонарного та загального церебрального кровотоку<sup>2</sup>*

---

- *Покращення перебігу периопераційного періоду та скорочення термінів госпіталізації<sup>2, 4</sup>*
- *Раннє відновлення функціонального стану нирки<sup>4</sup>*
- *Сприяє купіруванню стійкого болювого синдрому<sup>3</sup>*

РСМОЗ України № ІА/6388/01 від 20.04.2012 з.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)

