

УДК 616.151.511

Синдром липких тромбоцитов в сочетании с периодической болезнью и бесплодием

П.О. Соцкий

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3

Ключевые слова: ранние преембрионические потери, неудачи ЭКО, периодическая болезнь, синдром липких тромбоцитов (SPS), синдром потери плода, наследственные дефекты гемостаза

Бесплодие, акушерские осложнения обусловлены множественными причинами и разнообразными патогенными механизмами. Несмотря на многочисленные исследования предположительной связи между генетическими дефектами гемостаза и бесплодием, многие вопросы остаются спорными. При этом также известно, что нарушение свертываемости крови, как например SPS, встречается у молодых пациенток с невынашиванием беременности. SPS является врожденным заболеванием, характеризующимся гиперчувствительностью тромбоцитов на адреналин и/или адеинозиндифосфат, увеличивая риск рецидивирующей тромбоэмболии, артериальных и венозных тромбозов, репродуктивных потерь. В данной статье мы представляем случай сочетания SPS и других генетических тромбофилий с периодической болезнью у больной с бесплодием, неудачами ЭКО и ранними преембрионическими потерями. Актуальность проблемы генетических тромбофилий связана с их большой распространенностью, которая согласно популяционным исследованиям составляет 20% [1,3-5].

История болезни. В данном исследовании рассматривается случай 29-летней пациентки, поступившей на обследование 22.11. 2010 г. с жалобами на бесплодие, слоистость ногтей, сальность кожи, периодические боли в животе, сопровождаемые метеоризмом, рвотой, повышением температуры (от двух раз в месяц до одного раза в квартал), которые пациентка связывает с нервным напряжением. С 14-летнего возраста страдает периодической болезнью. По национальности армянка. Замужем в течение трех лет. Беременность отсутствует при регулярной половой жизни в браке без применения средств контрацепции.

Особое внимание было уделено изучению семейного и личного акушерского и тромботического анамнеза. Мать практически здорова. Отец страдает сахарным диабетом II типа, болями в области сердца. Родители матери: бабушка умерла от ОНМК в 68 лет, дедушка – умер в возрасте 80 лет от старости. Родители отца: у бабушки – артериальная гипертензия, ИБС. Дедушка – 76 лет, оперирован по поводу катаракты. Сестра – 27 лет, здорова. Тромботический личный анамнез – предрасположенность к варикозному расширению вен голени.

При осмотре – состояние удовлетворительное. Масса тела 52 кг, рост 150 см. Кожные покровы естественной окраски. Склеры иктеричны. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Над легочными полями везикулярное дыхание, тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий болезненный при пальпации в мезогастррии, печень и селезенка не пальпируются. Менструальные с 14-15 лет, по 5 дней со сгустками, регулярные, безболезненные. При обследовании мужа выявлена олигоаэспермия. Трижды предпринята попытка восстановления репродуктивной функции путем применения внутриматочной инсеминации спермой мужа – без эффекта. В 2009 году предпринята попытка лечения бесплодия методом ЭКО (ИКСИ). Развился синдром гиперстимуляции яичников, выраженная активация фибринолиза, замершая беременность 2-3 недели. Через 4 месяца – вторая попытка ЭКО (ИКСИ), перенос трех эмбрионов сопровождался выраженной активацией фибринолиза: Д-димер 2,4 мг/л, через каждые 2 дня – 1,5 – 0,95 – 0,74 соответственно. Несмотря на вынужденное эскалирование доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ), при каскадном повышении активации фибринолиза имплантации эмбрионов не получено. С начала 2010 года осуществлялись попытки наступления беременности в естественном цикле с профилактическим применением антикоагулянтов, дезагрегантов, метаболической терапии. В марте 2010 г. вновь инсеминация и без эффекта. Данные гистеросальпингографии – стойкий стеноз цервикального канала, проходимость одной маточной трубы сохранена, другой – нарушена. Произведено комплексное исследование гемостаза: клинический анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы, коагулограмма: время свертывания, время кровотечения по Дюке (из мочки уха), фибриноген, АЧТВ, протромбин, антитромбин III, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, определение уровня PAI-I, исследование 15 мутаций, ассоциированных со свертывающей системой, гомоцистеин, ферритин, агрегация тромбоцитов с индукторами (адреналин, АДФ, ристоцетин, коллаген), УЗИ вен и артерий нижних конечностей, малого таза. Электрофорез белков сыворотки крови, общий белок, пробы печени. По данным исследования 15 полиморфизмов генов, контролирующих свертывание крови, выявлены следующие мутации: гетерозиготная мутация фибриногена- 455 G > A, гетерозиготная мутация ITGB3 (GP IIIa) L 33P T > C тромбоцитарного рецептора фибриногена,

гетерозиготная мутация *A 223V C 677 T C >T MTHFR* метилентетрагидрофолатредуктазы, гетерозиготная мутация *D 919 G 2756 A>C* метионин-синтазы, гетерозиготная мутация седьмого фактора свертывания *F VII R353 Q G>A*, гетерозиготная мутация *807 C>T* альфа-2 интегрина, гетерозиготная мутация *C-реактивного белка C 3872T*. В результате автоматического секвенирования всего 10 экзона гена *MEFV*, в котором локализовано более 90 % мутаций, регистрируемых при периодической болезни, обнаружены мутации *M 6801 (c)* и *V726A* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

По данным генетического картирования, анамнеза и клинического обследования выявлен повышенный риск тромбообразования, что обусловлено наличием гетерозиготного носительства мутаций фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR C 677T*) и метионин-синтазы (*MTR*), рецепторов тромбоцитов (*GPI a*, *GP IIIa*), *FVII*, *C-реактивного белка C 3872T*. Дезагрегационная тромбоцитопатия. Синдром липких тромбоцитов II типа. Периодическая болезнь (семейная лихорадка), абдоминальная форма, рецидивирующее течение. Латентный железodefицит.

Пациентка относится к группе среднего риска развития кардиоваскулярных заболеваний, ОНМК и рецидивирующим спонтанным тромбозам как в венозной, так и артериальной сети, диабету, атеросклерозу, витамин В-дефицитным состояниям. Ниже среднего риска – к развитию дефектов плода, невынашивания беременности, при факте курения как активного, так и пассивного ниже среднего риска развития пролиферативных заболеваний пищеварительного тракта.

Особенностью наблюдения является своеобразная тактика ведения предгестационного и гестационного периодов в отношении применения аспириносодержащих дезагрегантов, учитывая аномалию тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIIa. В случае назначения – необходим строжайший лабораторный контроль! Расчет дозы дезагрегантов у данной пациентки должен осуществляться по агрегации тромбоцитов с использованием индукторов (принятие решения в дозе контроля только после получения результатов контроля агрегации тромбоцитов). Бесконтрольное назначение препаратов ввиду поражения рецепторного аппарата тромбоцитов чревато развитием возможных парадоксальных реакций (как кровотечений, так и тромбозов) и категорически запрещено! Запрещено без контроля агрегации тромбоцитов принимать аспириносодержащие препараты. Применение аспириносодержащих препаратов не должно рассматриваться как базовая профилактическая терапия. Известно, что именно ацетилсалициловая кислота является базовым препаратом в лечении SPS, но беременность может прерваться в случае кровотечения. При назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (периодическая болезнь) дозу аспириносодержащих лекарств снижать вдвое. В питании

употреблять продукты, содержащие витамины группы В, фолаты не менее 400 мг в сутки. За месяц до планируемой беременности принимать курантил – 25 мг 2 раза в сутки (через 5 дней контроль уровня агрегации тромбоцитов с целью подбора дозы препарата) и не менее 4-5 месяцев беременности. За месяц до беременности и весь период беременности рекомендуется назначать фолацин – 1 табл. в сутки, магне- В6 1 табл. – 2 раза в сутки за месяц до беременности и первые 14 недель. Мальтофер – по 1 табл. 1 раз в сутки под контролем ферритина 1 месяц. Контроль гомоцистеина ежемесячно, Д-димер и фибриноген – каждые 3 недели. При проведении ЭКО (ИКСИ) в естественном фолликулярном цикле–использование фраксипарина по 0,6 мл подкожно, начиная с первого дня гормонального протокола. По данным Д-димера в условиях отсутствия активации фибринолиза снижение дозы до 0,4мл через неделю после переноса и далее не менее 14 недель беременности. Мониторинг беременности осуществлять по уровню гомоцистеина, ингибированию фибринолиза. В соответствии с полученными данными редуцирование / эскалирование дозы НМГ. При отсутствии беременности отмена фраксипарина и возобновление терапии на следующий протокол. При развитии кровотечения в первом триместре беременности – отмена дезагреганта без отмены НМГ и введение транексама.

Несмотря на комплексные исследования, причина бесплодия, ранних преембрионических потерь остается неизвестной [1, 4, 5]. Долгое время осложнения беременности рассматривались лишь с позиции тромбирования сосудов плаценты [4]. Последние годы взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились в связи с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта. Наиболее яркой моделью для изучения нетромботических эффектов тромбофилии являются ранние преембрионические потери, бесплодие, неудачи ЭКО. Проведенные исследования показали, что у более чем у 60% этой группы пациенток имеет место тромбофилия [4]. К настоящему времени значительно расширились представления о нетромботических эффектах тромбофилии. Так, различные дефекты обмена гомоцистеина являются причиной формирования пороков развития плода, включая дефекты нервной трубки, дефекты лицевого черепа, пороки сердца. У нашей пациентки имеется сочетание нескольких тромбогенных факторов, в том числе и гетерозиготная аномалия MTHFR. В ранних исследованиях [9,10] отмечено, что увеличение симпатической активности, вызванной эмоциональным стрессом, приводит к повышению уровня адреналина, что сопровождается повышенной реактивностью тромбоцитов и необъяснимыми артериальными и/или венозными тромбозами.

Maus (2011) приводит данные о трудностях диагностики и существовании множества переходных форм и приобретенных факторов, способ-

ных вызвать гиперреактивность тромбоцитов (сахарный диабет, нестабильная стенокардия, мигрень, преэклампсия, артериальная тромбоэмболия, нефротический синдром и т.д.). Для того, чтобы поставить диагноз генетического SPS, надо доказать, что дисфункция тромбоцитов способна сохраняться в течение длительного времени и что она наследуется более чем одним членом семьи. С другой стороны, споры вокруг реальности существования SPS обусловлены методологическими проблемами оценки функции тромбоцитов [7]. Трудности в диагностике SPS – это технические аспекты, исключающие возможности рутинного использования метода [2,4,6,7,9, 10]. Еще не разработаны скрининговые тесты для диагностики гиперактивации тромбоцитов. Большинство опубликованных исследований было получено в результате агрегатометрии тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме или в цельной крови, что является громоздким и трудоемким методом, не поддающимся стандартизации [2,7]. Контроль качества трудно выполним.

Вначале SPS был идентифицирован в качестве причины артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболического инфаркта при трансплантации почки, артериальных микротромбозов в области фаланг пальцев, окклюзии периферических артерий и инсульта. В последующих работах, Bick et al. (2000), SPS оказался причиной развития синдрома потери плода (СПП) у женщин с исключенными другими анатомическими, эндокринными причинами в 20,6% случаев, уступив лидерство лишь антифосфолипидному синдрому (АФС) в 67,3%. В ранних исследованиях не обнаружено связи между СПП и мутацией MTHFR C677T, в более поздних работах показана четкая связь между гетерозиготной мутацией MTHFR и СПП, при которой риск развития СПП возрастает в 2 раза [4]. Гетерозиготная форма дефицита MTHFR часто служит причиной развития средней степени тяжести гипергомоцистеинемии, которая является независимым фактором риска окклюзионных сосудистых заболеваний и активации гиперагрегации тромбоцитов, повреждения эндотелия, в результате оксидативного стресса, прокоагулянтных тенденций через активацию FXII, FV и тканевого фактора. Все это способствует развитию артериальных и венозных тромбозов. У нашей пациентки идентифицирована ассоциация высокотромбогенных факторов – SPS и MTHFR C677T. Но рассматриваются они в качестве патогенетической роли не только тромбозов и тромбоцитических осложнений но, прежде всего, репродуктивных потерь. Такой подход позволит с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений в общеклинической и акушерско-гинекологической практике.

Однако на сегодняшний день есть значительная неопределенность в отношении оптимального лечения пациентов с диагнозом SPS и другими генетическими дефектами гемостаза, выбора стратегии лечения, еще более неопределенной остается тактика ведения пациентов с мультигенной

генетической тромбофилией и периодической болезнью. В представленном исследовании очевидна важность тщательного исследования системы кровообращения пациентов с акушерскими осложнениями в анамнезе, включая СПП, с неудачами ЭКО, ранними презэмбрионическими потерями, бесплодием, а также у женщин с тромбоэмболическими осложнениями в личном и семейном анамнезе.

Мы полагаем, что SPS является распространенным заболеванием, предрасполагающим к болезням сосудов, но часто он остается не выявленным, пока не произойдет нарушения свертываемости или повреждения системы сосудов. Представленные данные показывают, что наступление беременности на фоне ЭКО и ранний выкидыш привели к расширенному исследованию системы гемостаза. Беременность является своеобразным испытанием на наличие скрытых изменений, которые, в первую очередь, относятся к системе гемостаза. Это обусловлено физиологической гиперкоагуляцией вследствие увеличения концентрации прокоагулянтных факторов в сочетании со снижением фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности.

Описанное в данной статье сочетание аномалии гемостаза и периодической болезни – уникальный случай в текущей литературе.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Сочетание нескольких “тромбогенных” факторов служит причиной возникновения репродуктивных потерь, в том числе на презэмбрионическом уровне.
- Синдром липких тромбоцитов чаще встречается, чем диагностируется. Трудности диагностики обусловлены отсутствием скрининговых методов исследования и стандартизации контроля агрегации тромбоцитов.
- Своевременная диагностика SPS определяет тактику лечения при использовании аспириносодержащих препаратов.

Поступила 05.06.13

Կաշուն թրոմբոցիտների համախտանիշի գուգակցումը պարբերական հիվանդության և անպտդության հետ

Պ.Օ. Սոցկիյ

Կաշուն թրոմբոցիտների համախտանիշը բնածին հիվանդություն է: Բնութագրվում է թրոմբոցիտների՝ ադրենալինի և/կամ ադենոզինդիֆոսֆատի նկատմամբ գերզգայունությամբ, որը նախատրամադրվածություն է ստեղծում սրտամկանի սուր ինֆարկտի, կրկնվող թրոմբոէմբոլիայի, իշեմիկ օպտիկական ներոպաթիայի, տրանզիտոր

իշեմիկ գլխուղեղային նոպաների և ինսուլտների, ինչպես նաև անպտոդության, չգարգացող հղիության, պտղի կորստի համախտանիշի և հղիության այլ բարդացումների առաջացման համար:

Այս հոդվածում նկարագրում ենք մի անսովոր դեպք՝ կապված պարբերական հիվանդությամբ և անպտոդությամբ տառապող 29-ամյա կնոջ հետ, որի մոտ առկա էր նաև գենետիկ թրոմբոֆիլիայի բազմազեն ձև՝ SPS՝ համատեղված հեմոստազի այլ արատների հետ: Անպտոդությունը ԱՄԲ-ի մեթոդով բուժելու բազմակի փորձերը հանգեցրել էին վաղ պրեէմբրիոնալ կորուստների, էմբրիոնների անհաջող իմպլանտացիաների և ձվարանների գերիթանման համախտանիշի: Թրոմբոզեն մի քանի գործոնների փոխազդեցությունը վերարտադրողական կորուստների պատճառ էին դարձել:

SPS -ն առավել հաճախ հանդիպում, քան ախտորոշվում է, ինչը պայմանավորված է հետազոտությունների սկրինինգային մեթոդների բացակայությամբ և թրոմբոցիտների ագրեգացիայի վերահսկման ստանդարտացման: SPS -ի վաղ ախտորոշումը թույլ է տալիս որոշել ասպիրին պարունակող դեղամիջոցներով բուժման ձևը:

Անպտոդության առաջացման հարցում պարբերական հիվանդության և հեմոստազի գենետիկ արատների համատեղման ծագումնաբանական դերն այսօր համարվում է վերարտադրողականության չուսումնասիրված խնդիրներից մեկը:

Sticky platelet syndrome combined with periodic disease and infertility

P.O. Sotskiy

Sticky platelet syndrome (SPS) is a congenital disease characterized by hypersensitivity of platelets to adrenaline and/or adenosine diphosphate, resulting in predisposition to acute myocardial infarction, recurrent thromboembolism, ischemic optical neuropathy, transient ischemic brain attacks and strokes, and also infertility, pregnancy miscarriage, syndrome of loss of a fetus (SLF) and other complications of pregnancy. In this article we describe an unusual case of a 29-years-old patient with periodic disease and infertility, suffering from multigene form of genetic thrombophilia – SPS in combination with other defects of hemostasis. Repeated attempts of treatment of infertility by the IVF (ICSI) method led to early preembryonic losses, failures of implantation of embryos, syndrome of hyperstimulation of ovaries. Interaction of several thrombogenic factors became the reason for reproductive losses. SPS is more often met than diagnosed because of lack of screening methods of research and standardization of control of platelets aggregation. Timely diagnostics of SPS

defines treatment tactics for using preparations containing aspirin. Nowadays the etiological role of combination of periodic disease and genetic defects of hemostasis in infertility development is a problem for study in reproductology.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство под ред. Э.К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М. Савельевой, М., 2009.
2. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Клетки крови и кровообращение. Под ред. О.М. Авакяна. Ереван, 1985.
3. *Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л., Мозговая Е.В., Александрова Л.А.* Тромбофилии в акушерской практике. Учебно-метод. пособие. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2005.
4. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилия и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003.
5. *Медяникова И.В., Гудинов Ж.В.* Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. Акушерство и гинекология, 2012, 4, с. 10-15.
6. *Eugene P. Frenkel, Eberhard F. Mammen* Sticky platelet syndrome and thrombocythemia. Hematol. Oncol. Clin. N. Am., 17, 2003, p. 63-83.
7. *Gabriela Cesarman-Maus* Miths and reality of the sticky platelet syndrome. Rev. Hematol. Mex., 2011;12(2):55-56.
8. *Lazo Langler A.* Sticky platelet syndrome. Rev. invest. Clin. Mex., 2004; 56: 103-104.
9. *Mammen E.F.* Ten years' experience with the «sticky platelet syndrome». Clin. Appl. Thromb. Hemost., 1995;1:66 – 72.
10. *Mammen E.F.* Sticky platelet syndrome. Semin. Thromb. Hemost., 1999;25:361 – 5.
11. *Mercer B., Drovin J., Jolly E., d' Anjou G.* Primary thrombocythemia in pregnancy: a report of two cases. Am. J. Obstet. Gynecol., 1988; 127-8.
12. *Ruiz-Arguelles G.J., Lopez-Martinez B., Cruz-Cruz D., Esparza-Sliva L., Reyes- Aulis M.B.* Primary thrombophilia in Mexico III: A prospective study of the sticky platelet syndrome. Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2002 Jul; 8(3): 273-7.