

**А.Д. МАКАЦАРИЯ, С.В. АКИНЬШИНА, В.О. БИЦАДЗЕ, Д.Х. ХИЗРОЕВА,
Л.А. КАЗАКОВА, З.К. ГАДАЕВА**

УДК 618.3-06:618.831-005.1

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Беременность у женщин с криптогенным ишемическим инсультом в анамнезе

Макацария Александр Давидович

член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

119333, г. Москва, ул. Д. Ульянова, д. 4, корп. 2, кв. 432, тел. 8-903-728-08-97, email: gemostasis@mail.ru

В обзоре обсуждается одна из малоизученных проблем беременности высокого риска — криптогенный ишемический инсульт. Несмотря на сравнительную редкость данного осложнения, проблема имеет огромное значение ввиду тяжести и последствий клинических проявлений. В статье описаны основные факторы риска инсульта в условиях беременности и без неё. Особо выделены причины криптогенного ишемического инсульта, возникающего в репродуктивном молодом возрасте, взаимосвязь между генетической тромбофилией, антифосфолипидным синдромом, гипергомоцистеинемией и риском повторных ишемических инсультов. Детально описаны основные принципы профилактики рецидива инсультов во время беременности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетическая тромбофилия, антифосфолипидные антитела, гипергомоцистеинемия.

A.D. MAKATSARIYA, S.V. AKINSHINA, V.O. BITSADZE, D.H. HIZROEVA, L.A. KAZAKOVA, Z.K. GADAEVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Pregnancy in women with cryptogenic ischemic stroke in anamnesis

One of the insufficiently known problems of high risk pregnancy — cryptogenic ischemic stroke is discussed in the review. Despite the relative rarity of this complication the problem has a great importance considering the severity and consequences of clinical manifestations. Especially were marked out the questions of causes of cryptogenic shock in the young age, association of genetic thrombophilia and antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia and risk of repeated ischemic shock.

Keywords: ischemic stroke, genetic thrombophilia, antiphospholipid antibodies, hyperhomocysteinemia.

В настоящее время в связи со снижением частоты прямых акушерских причин материнской смертности все больший интерес ученых вызывают артериальные тромботические осложнения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц в возрасте до 35 лет риск инсульта выше у женщин, чем у мужчин, при этом для женщин характерны и более тяжелые последствия этого осложнения, включая риск фатального исхода и инвалидизации [17, 47]. Инсульт во время беременности является достаточно редким явлением и развивается, по разным данным, с частотой от 4,2 до 210 на 100 000 родов, однако считается тяжелейшим осложнением, при котором летальность может достигать 8-26% [11, 52]. Приблизительно от 12 до 35% случаев инсультов у лиц в возрасте от 15 до 45 лет связано с беременностью. Беременность даже называют «спонтанным скрининговым тестом на риск раннего инсульта» [8]. При беременности отмечается повышение риска инсульта в 3-13 раз [24], однако,

в связи с ограниченным числом исследований, посвященных данному вопросу, и включением в них небольшого количества пациенток, проведение точного статистического анализа крайне затруднено. Ряд авторов указывают на примерно равное повышение риска геморрагических и ишемических инсультов, связанных с беременностью [52], тогда как Jai-gobin и Silver (2000) выявили значительно более высокую частоту ишемических инсультов. В большинстве случаев (до 90%) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [47]. По данным исследования Kittner S.J. (1996), риск ишемического инсульта в послеродовом периоде повышается в 5 раз (ДИ 2,9-10,0), а риск геморрагического инсульта — в 18 раз (ОР 18,2, 95% ДИ 8,7-38,1). Следует отметить, что риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного периода времени после родов [46, 52]. Tang C. H. и соавт. (2009), проанализировав 139 геморрагических и 107 ишемических

инсультов, связанных с беременностью, установили, что относительный риск этих осложнений у пациенток с преэклампсией составляет соответственно 10,7 и 40,9 в течение III триместра беременности, 6,5 и 34,7 в течение 3 дней после родов, 5,6 и 11,2 с 3 дня до 6 недель после родов, 11,8 и 11,6 с 6 недель до 6 месяцев после родов и 19,9 и 4,3 с 6 до 12 месяцев после родов. Возможно, причиной повышенного риска инсульта в послеродовом периоде служат изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, направленные на защиту от кровопотери в родах, а также резкое уменьшение объема циркулирующей крови, колебания гормональных уровней и изменения структуры стенки сосудов. Эти данные указывают на необходимость длительного наблюдения, контроля состояния системы гемостаза и разработок методов реабилитации у данной группы пациенток.

Факторы риска развития инсульта при беременности включают те же самые причины, что и у небеременных: артериальную гипертензию, атеросклероз, курение, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, фибрилляцию предсердий, мигрень, системную красную волчанку, системные васкулиты. Причиной ишемического инсульта могут стать тромбозы, эмболии, спазм сосудов головного мозга, гипоперфузия. Однако если у лиц пожилого возраста основной причиной инсульта служит атеротромбоз, который нередко возникает на фоне целого ряда длительно существующих хронических состояний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, только у 15-25% беременных с фатальным инсультом были выявлены атеросклеротические поражения сосудов (Wiebers et al., 1985). Более того, у женщин детородного возраста инсульт нередко развивается на фоне полного здоровья без предшествующих явных факторов риска [51]. В то же время ряд осложнений беременности (тяжелые формы гестоза, эмболия околоплодными водами, акушерские кровотечения, послеродовые септические осложнения) являются совершенно отдельными, специфическими провоцирующими факторами инсульта. Эти данные свидетельствуют о необходимости подробного изучения факторов риска инсульта у женщин детородного возраста и о том, что многие из них нам до сих пор остаются неизвестными.

Особую группу риска по развитию артериальных тромбоэмболий во время беременности составляют пациентки с заболеваниями клапанов сердца: выраженным, гемодинамически значимым пролапсом митрального клапана с высокой степенью регургитации, ревматическими пороками сердца, протезированными клапанами сердца. Например, при бактериальном эндокардите частота церебрального тромбоэмболизма достигает 20% [51]. Риск тромбоэмболий значительно повышается при нарушениях ритма сердца, наиболее частым из которых является фибрилляция предсердий. Так, риск развития артериальных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий составляет 10-23%, а тромбоэмболий головного мозга — 5-10%.

Наличие открытого овального окна (ООО), которое с развитием методик ультразвуковой диагностики стало выявляться в общей популяции до 30% случаев, представляет собой хорошо установленный фактор риска криптогенного инсульта у лиц молодого возраста и обнаруживается у таких пациентов примерно в 50% случаев. В условиях нарушений сердечного ритма риск кардиоэмболического инсульта при ООО возрастает еще в большей степени [5]. С учетом характерной для нормального гестационного процесса гиперкоагуляции и возможных изменений гемодинамики в родах, которые могут приводить к инверсии градиента

давления и облегчению шунтирования по направлению справа налево, риск кардиоэмболии у беременных с ООО может быть еще выше, особенно при наличии тромбофилии. В редких случаях парадоксальная эмболия может быть обусловлена эмболией околоплодными водами.

Отмечено увеличение риска развития инсульта у многорожавших женщин, при кесаревом сечении по сравнению с самостоятельными родами, кроме того, риск инсульта значительно повышается с возрастом беременной (от 30 случаев на 100 тыс. при возрасте менее 20 лет до 90,5 на 100 тыс. при возрасте старше 40 лет). Кесарево сечение, по данным разных авторов, ассоциируется с увеличением риска инсульта в 3-12 раз [16, 24], что нельзя не учитывать в связи с продолжающейся тенденцией к расширению показаний к кесареву сечению и появлением такого понятия, как «кесарево сечение по желанию».

Риск как ишемического, так и геморрагического инсульта повышается у пациенток с тяжелыми формами гестоза. У 25-45% пациенток с инсультом, связанным с беременностью, имела место преэклампсия или эклампсия [47]. Более того, у женщин, у которых беременность протекала на фоне гестоза, на 60% выше риск развития ишемического инсульта, не связанного с беременностью, а семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инсульта является фактором риска развития гестоза [33]. Интересно, что метаболический синдром является фоновым процессом для развития и сердечно-сосудистых осложнений, и типичного осложнения беременности — гестоза. Более того, у женщин с метаболическим синдромом, преэклампсией и плацентарной недостаточностью в анамнезе, включая синдром задержки роста плода, в последующей жизни наблюдается повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и более раннее их развитие [36]. Все это свидетельствует об исходно существующем генетическом или приобретенном факторе, предрасполагающем как к развитию акушерских, так и сердечно-сосудистых осложнений, в качестве которого может выступать тромбофилия.

Патогенез развития инсульта в условиях гестоза до сих пор остается неизвестным. Предполагается ряд механизмов, включая формирование эндотелиальной дисфункции, что роднит гестозы с атеросклерозом, нарушение ауторегуляции сосудов головного мозга и повышение перфузионного давления, что приводит к баротравме и повреждению сосудов, гемоконцентрацию, активацию коагуляционного каскада и воспалительного ответа с развитием ДВС-синдрома и формированием микротромбоза и полиорганной недостаточности [38]. Следует отметить, что тромбоцитопения, которая указывается исследователями как фактор риска инсульта при беременности, может быть проявлением АФС, HELLP-синдрома, ДВС-синдрома, при этом наблюдается активация тромбоцитов, развитие состояния гиперагрегации, потребления тромбоцитов и формирование протромботического потенциала [24].

В последнее время отмечается все больший интерес к вопросу взаимосвязи между гормональной терапией и риском инсульта, в частности при применении гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии (ЗГТ), вспомогательных репродуктивных технологий. Риск инсульта при применении ОК повышается в среднем в 3 раза [30]. Ряд авторов сообщают о взаимосвязи между мутацией протромбина G20210A и мутацией FV Leiden и ишемическим инсультом у лиц молодого возраста. Pezzini A. и соавт. (2007) в исследовании с участием 108 женщин с ишемическим инсультом на фоне применения ОК показали, что риск инсульта при применении ОК при отсутствии тромбофилии



повышается в 2,65 раз (95% ДИ 1,46-4,81), а при наличии минимум одного из изученных тромбофилических факторов (FV Leiden, мутация протромбина G20210A, MTHFR C677T) – почти в 23, что гораздо выше, чем результат, предполагаемый при суммировании отдельных значений рисков инсульта, связанных с приемом ОК или тромбофилией, при этом, учитывая верхнюю границу 95% доверительного интервала, относительный риск у таких женщин может возрасти до 116!

Интересные данные были получены при анализе исходов более одного миллиона родов в Швеции. Факторами риска венозных тромбозов и инсульта в этой популяции были преэклампсия, конец третьего триместра беременности, роды и послеродовой период, кесарево сечение, большое количество родов в анамнезе. При этом риск сосудистых осложнений возрастал в 3-12 раз [39]. Однако статистический анализ показал, что эти хорошо известные факторы риска не могут полностью объяснить повышение риска сосудистых осложнений во время беременности, что требует поиска других скрытых причин гестационных венозных и артериальных тромбозов.

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных факторов развития тромбов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) был выявлен и изучен целый ряд механизмов, предрасполагающих к тромбозу, однако, даже при тщательном анализе всех факторов риска, причина тромбозов в 50% случаев остается неизвестной (так называемые «идиопатические» тромбозы) [34]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5-6 раз [43]. Фактически, для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов, снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC), торможение фибринолиза.

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний, как для развития акушерских осложнений, так и тромбозов и тромбоэмболических осложнений. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, протромбина, дефицит протеинов С и S, антипротромбина III) и антифосфолипидный

синдром (АФС) (приобретенная тромбофилия) в среднем встречаются у 15-20% населения, а при венозных тромбозах, по данным литературы, частота тромбофилий достигает 50% [15]. При ряде тромбофилических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии + АФС) [43].

Резистентность к активированному протеину С встречается в среднем у 3%-7% среди европейской популяции и у 20%-30% пациентов с тромбозами [41]. Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой фактор V и VIII становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза. Резистентность к APC также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HRII-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных факторов, включая циркуляцию АФА, прием оральных контрацептивов (ОК), инфекции, акушерские осложнения, протекающие на фоне хронического ДВС-синдрома, прежде всего в условиях гестоза.

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2-5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [25]. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 17% беременных с ВТЭ.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), синдром задержки роста плода (СЗРП), внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелые формы гестоза [1, 3, 31]. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

Таблица 1.
Современные критерии антифосфолипидного синдрома

Венозный или артериальный тромбоз (1 и более)*	
Акушерские осложнения:	
Гибель морфологически <u>нормального</u>	} 1 и более
плода при сроке беременности > 10 недель	
Преждевременные роды (< 34 недель беременности)	
Тяжелые формы <u>гестоза</u>	
Плацентарная недостаточность	} Двукратное исследование с интервалом в 12 недель
3 и > выкидыша при сроке беременности до 10 недель (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий)	
Лабораторные критерии:	
Волчаночный антикоагулянт	
Антитела к <u>кардиолипину</u>	}
Антитела к b2-гликопротеину I	

* Для установления диагноза АФС достаточно одного лабораторного и одного клинического критерия.

АФС является одним из наиболее важных факторов риска тромбоэмболических осложнений во время беременности. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные — наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями [1, 3, 25, 31] (табл. 1). Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции и достигает 70%.

Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются: взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простациклина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибция тканевого активатора плазминогена (t-PA), тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к APC.

Гипергомоцистеинемия связывают с ранним развитием атеросклероза и повышением риска тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии является мутация метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, частота которой в общей популяции составляет 10-20% [23]. Однако данные литературы относительно роли мутации MTHFR C677T как фактора повышенного риска ВТЭ и акушерских осложнений противоречивы [3, 19]. Гипергомоцистеинемия является единственной наследственной аномалией гемостаза, которая сравнительно легко компенсируется при применении фолиевой кислоты и витаминов группы В. Для нашей страны характерно отсутствие концепции «здорового образа жизни» и дефицит в пищевом рационе необходимых витаминов и антиоксидантов. Поэтому дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития артериальных тромбозов во время беременности представляется весьма важным.

В ряде исследований была изучена взаимосвязь между мутацией FV Leiden, мутацией протромбина G20210A, дефектов антикоагулянтной системы, в частности дефицита антитромбина III, протеина С и протеина S, и артериальными тромбозами. Результаты этих исследований довольно противоречивы и в целом свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между данными формами тромбофилии и инфарктом миокарда или ишемическим инсультом в общей популяции [6, 37]. Тем не менее, предположения о том, что тромбофилические состояния, в том числе мутация FV Leiden и мутация протромбина G20210A, более часто встречаются у пациентов с идиопатическим инсультом и инфарктом миокарда в молодом возрасте, не страдающих атеросклерозом, нашли подтверждение в мировой литературе [21].

Доказано, что гипергомоцистеинемия и мутация MTHFR C677T являются независимыми факторами риска артериальных тромбозов, в том числе и ишемического инсульта, и мощным прогностическим фактором летального исхода [21]. Выявлена ассоциация между повышением уровня гомоцистеина в крови и риском инфаркта миокарда у молодых женщин. Voetsch B. и соавт. (2000) выявили взаимосвязь между мутацией MTHFR C677T и ишемическим инсультом в отдельных этнических группах, поэтому большое значение при оценке взаимосвязи между генетической предрасположенностью к гипергомоцистеинемии и риском артериальных тромбозов имеет учет национальных особенностей питания и распространенности генетических дефектов компонентов фолатного цикла в разных популяциях.

Связь с артериальными тромбозами также была выявлена и для некоторых дефектов фибринолиза, хотя информация по этому вопросу крайне ограничена, а данная тема остается

предметом продолжающихся исследований и дискуссий.

Важное значение у пациентов с тромбофилиями может иметь воздействие дополнительных факторов риска. Так, у курящих пациентов при наличии мутации FV Leiden риск инфаркта миокарда и ишемического инсульта увеличивался с пограничных значений до 8-32 раз [28]. Martinelli I. и соавт. (2006) установили повышение риска ишемического инсульта в 2 раза в течение первых 6-18 месяцев использования ОК и в 3,5 раза при наличии гипергомоцистеинемии, а при одновременном использовании ОК и наличии мутации FV Leiden или гипергомоцистеинемии риск инсульта возрастал соответственно в 13 и в 9 раз.

Тестирования на тромбофилии необходимы у пациентов из младшей возрастной группы с ишемическим инсультом, что может повлиять на тактику дальнейшего ведения и разработку профилактики повторных артериальных и венозных тромботических осложнений [21]. Кроме того, имеются предположения о том, что тромбофилия может влиять на тяжесть ишемических поражений, приводя к более обширному тромбозу в острую фазу, и обуславливать повышенный риск рецидивов [21]. Более того, некоторые авторы указывают на то, что от типа тромбофилии может зависеть характер проявлений инсульта. Szolnoki Z. (2001) обнаружили, что полиморфизм гена АПФ I/D ассоциируется с мелкососудистыми инфарктами, тогда как мутация FV Leiden может предрасполагать к крупноочаговым поражениям головного мозга.

Рядом ученых изучалась взаимосвязь между тромбофилией и инсультами, связанными с беременностью. Witlin A.G. и соавт. (2000), обобщив 20-летний опыт работы, описали 20 случаев связанных с беременностью инсультов, причем одним из факторов риска у этих пациентов выступала генетическая тромбофилия, преимущественно связанная с дефектами антикоагулянтной системы: дефицитом протеина С, протеина S или антитромбина III. Kupferminc M.J. и соавт. (2000) среди 12 пациенток с первым эпизодом ишемии головного мозга во время беременности обнаружили тромбофилию у 83% по сравнению с 17% в контрольной группе. В спектр изученных тромбофилий входили: мутация FV Leiden, мутация протромбина MTHFR C677E, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S. Авторы сделали вывод о необходимости исследования на генетические формы тромбофилии у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу во время беременности.

Гораздо более однозначные данные накоплены в отношении взаимосвязи между риском артериальных тромбозов, в том числе рецидивирующих, и АФС [7], в частности, между АФС и ишемическим инсультом у молодых женщин. По аналогии с генетическими формами тромбофилии АФА чаще обнаруживаются у пациентов более молодого возраста, при рецидивирующих тромбозах, у пациентов, у которых не выявляются широко известные факторы риска, например, атеросклероз. Инсульт в среднем развивается на 10 лет раньше у пациентов с циркуляцией АФА по сравнению с общей популяцией. АФА были обнаружены у 65% пациентов с инсультом в возрасте до 60 лет и у 28% с ТИА [7]. Циркуляция АФА была выявлена у 20% пациентов с инфарктом миокарда младше 45 лет, причем у 60% из них в последствие развились повторные тромбозы. Среди многообразия подклассов АФА особенно неблагоприятное влияние, по всей видимости, оказывают анти-β2-гликопротеин и феномен ВА, в то время как АКЛ и антитела к протромбину могут не играть роли для развития ишемических инсультов (48). Так, в недавно опубликованном исследовании Urbanus R.T. и соавт. (2010),



в которое было включено 175 женщин с ишемическим инсультом и 203 пациентки с инфарктом миокарда в анамнезе, отношения шансов для развития инфаркта миокарда при феномене ВА составили 5,3 (95% ДИ 1,4-20,8) и значительно повышались при применении ОК до 21,6 (1,9-242,0) и у курящих лиц (33,7 (6,0-189,0)). Для ишемического инсульта аналогичные показатели у пациентов с ВА составили 43,1 (12,2-152,0), 201,0 (22,1-1828,0) и 87,0 (14,5-523,0). У женщин с анти-бета2-гликопротеином риск ишемического инсульта был повышен в 2,3 раза (1,4-3,7), однако для инфаркта миокарда статистически значимые результаты получены не были. Тем не менее, Sojosa I.M. и соавт. (2007) установили взаимосвязь между повышенным титром антител IgG к кардиолипинам и ишемическим инсультом у молодых женщин. Поэтому для исключения АФС у пациентов с ишемическим инсультом может быть рекомендовано обязательное тестирование на все кофакторы антифосфолипидных антител [7].

Таким образом, роль тромбофилий в патогенезе гестационных тромбозов и значение выявленных аномалий системы гемостаза для выработки плана ведения пациенток и профилактики рецидива тромбозов требует дальнейшего изучения.

Что касается артериальных тромбозов, ишемический инсульт редко служит причиной материнской смертности, которая в основном бывает обусловлена вторичным кровоизлиянием и злокачественной гипертензией [46]. В целом, летальность, связанная с ОНМК во время беременности (4,1%), ниже, чем в общей популяции в целом (24%) и у лиц, у которых инсульт развивается в молодом возрасте (4,5-24%) [24]. У молодых пациенток, перенесших инсульт во время беременности, больше резервных возможностей для восстановления неврологических функций. Нередко такие женщины планируют новую беременность, что ставит перед специалистами вопрос о дальнейшем ведении таких больных и о профилактике повторного инсульта во время беременности. Однако исследований, изучающих риск рецидивов инсультов во время беременности, исходы беременности у женщин с ОНМК в анамнезе, тактику профилактической терапии и ориентированных на разработку рекомендаций для таких пациенток, на удивление очень мало [14, 29].

По одним данным вероятность рецидива инсульта при повторной беременности очень маленькая и составляет лишь около 1% [14, 29]. С. Lamu и соавт. (2000) при наблюдении 187 беременностей у 125 пациенток, перенесших ишемический инсульт, зарегистрировали 13 рецидивов, из которых только 2 были связаны с беременностью. Исходы беременности были сходными с ожидаемыми для общей популяции. В связи с низкой частотой повторных случаев ОНМК авторы делают вывод о том, что инсульт не является противопоказанием для беременности в будущем. Риск рецидива инсульта составил соответственно 0,5% у пациенток, у которых в последующем не было беременностей, 1,8% у женщин, которые вынашивали беременность, и различался в среднем на 1,3%. Однако для этого показателя был выявлен широкий 95% доверительный интервал, в связи с чем истинное повышение риска может достигать 7,5%. В этом исследовании также сообщается об отсутствии рецидивов инсультов у 5 пациенток с тромбофилией в течение суммарно 8 беременностей, во время которых женщины получали антикоагулянтную терапию (нефракционированный гепарин [НФГ] или эноксапарин). Совсем другие данные были получены Soriano D. и соавт. (2002), которые отслежили исходы 15 беременностей у 12 пациенток с ОНМК в анамнезе и тромбофилией (АФС, дефицитом протеина S,

протеина S, антитромбина III, мутацией MTHFR C677T). Не смотря на терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) и аспирином во время беременности, было отмечено 4 случая рецидива тромбозов (27%) и высокая частота акушерских и перинатальных осложнений. Важно отметить, что риск рецидива инсульта в послеродовом периоде по сравнению с самой беременностью повышается в 2-3 раза [11, 29].

Прежде чем обсуждать возможность применения различных антитромботических препаратов во время беременности, необходимо рассмотреть вопрос об их безопасности для матери и для плода. Сразу следует оговориться, что применение антагонистов витамина К во время беременности допустимо только у женщин с крайне высоким риском тромбозов, а именно при наличии искусственных клапанов сердца. Во всех остальных случаях требуется обязательный перевод на НМГ или НФГ. Это требование обусловлено тем, что антагонисты витамина К проникают через плаценту и потенциально могут вызывать задержку роста плода, кровотечения у плода и тератогенные эффекты [10].

Возможность применения аспирина изучали для профилактики различных осложнений беременности, включая профилактику гестозов у пациенток из группы риска, у женщин с синдромом потери плода и АФС, для улучшения результатов экстракорпорального оплодотворения. Безопасность применения аспирина в I триместре беременности до конца не ясна, однако четкие доказательства неблагоприятного влияния на плод отсутствуют. Несмотря на то, что в ранних ретроспективных исследованиях были выявлены тератогенные эффекты при применении аспирина в I триместре беременности, в последующих проспективных исследованиях эти результаты не нашли подтверждений. В метаанализе 14 рандомизированных исследований с участием 12416 женщин, которые получали низкие дозы аспирина (50-150 мг/сут.) в течение II и III триместра беременности для профилактики преэклампсии, терапия показала себя безопасной как для матери, так и для плода [13]. Потенциальный риск назначения аспирина в III триместре беременности включает увеличение риска геморрагических осложнений у матери и плода, преждевременное закрытие артериального протока и (теоретически) увеличение продолжительности родов, и тенденцию к перенашиванию беременности. Однако следует отметить, что назначения только одного аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений недостаточно, в том числе и у пациенток с АФС [24].

НФГ и НМГ не проникают через плаценту и в связи с этим не обладают тератогенными эффектами, и не связаны с риском геморрагических осложнений у плодов. Небольшие количества НМГ, выявляемые в грудном молоке, по всей видимости, не имеют клинического значения в связи с крайне низкой доступностью при пероральном применении. Осложнения, которые могут возникнуть у беременной на фоне применения антитромботической терапии, аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции и включают кровотечения (риск, связанный с применением любых антитромботических препаратов), а также гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ), остеопороз и локальные реакции в местах инъекций для НФГ и НМГ. Риск всех описанных осложнений при применении НМГ значительно ниже, чем при использовании НФГ. Частота тяжелых кровотечений при применении НФГ во время беременности составляет около 2%. Приблизительно у 3% небеременных, получающих НФГ, развивается ГИТ, которая может привести к прогрессированию имеющегося тромбоза и к возникновению новых артериальных и венозных

тромбоэмболий [50]. По результатам применения НМГ у 486 беременных, частота легких кровотечений составила 2,7%, а тяжелых кровотечений зарегистрировано не было [40]. По данным систематического обзора, который включал 64 исследования с участием 2777 беременных, частота тяжелых кровотечений при применении НМГ составила 0,43% (95% ДИ 0,22-0,75%) в течение беременности и 0,95% (0,61-1,37%) в послеродовом периоде, частота раневых гематом – 0,61 (0,36-0,98), а общая частота кровотечений – 1,98 (1,5-2,57) [20]. Применение НМГ во время беременности связано с меньшим риском развития ГИТ по сравнению с назначением НФГ и даже, возможно, ниже, чем в общей популяции [40, 20]. Более того, несколько исследований свидетельствуют о том, что профилактическое назначение НМГ во время беременности сопровождается такой же потерей костной массы, которая характерна и для физиологической беременности [9].

Учитывая безопасность как для матери, так и для плода, лучшую биодоступность, более длительное время полужизни в плазме крови, более предсказуемый ответ на лечение и большую безопасность в отношении развития остеопороза и ГИТ, а также большее удобство применения предпочтение для лечения и профилактики ВТЭ во время беременности следует отдавать НМГ.

Учитывая данные о взаимосвязи между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности, все больший интерес появляется к применению антитромботической терапии для профилактики не только тромбозов и тромбоэмболий, но и осложненной беременности.

По данным крупных систематических обзоров, назначение низких доз аспирина сопровождается умеренным снижением риска преэклампсии (примерно на 15-20%) и других неблагоприятных исходов беременности, включая фетальную и неонатальную смертность, причем у женщин из группы высокого риска положительный эффект антитромботической терапии более заметен [13]. В последующем было выдвинуто предположение о том, что у женщин с высоким риском тяжелых гестозов может быть эффективно профилактическое применение препаратов гепарина. Эта гипотеза является патогенетически обоснованной, учитывая наличие у НМГ не только противотромботических эффектов, но и противовоспалительной активности и его способность влиять на формирование плаценты. Так, для НМГ были выявлены антиапоптотические эффекты в отношении трофобласта [22]. В рандомизированном исследовании с участием 80 пациенток с преэклампсией в анамнезе и полиморфизмом гена АПФ I/D профилактическое назначение НМГ (далтепарин 5000 Ед/сут.) сопровождалось снижением риска преэклампсии, СЗРП, улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [32].

Комбинированная терапия гепарином и аспирином в низких дозах неоднократно доказала свою эффективность в различных подгруппах пациенток с высоким риском тромботических и акушерских осложнений, включая женщин с венозными тромбоэмболиями в анамнезе, пациенток с АФС и синдромом потери плода [4]. По данным последнего систематического обзора, в который было включено 12 исследований с участием суммарно 849 пациенток с АФС и синдромом потери плода в анамнезе, среди всех возможных вмешательств только НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина достоверно снижал риск повторных потерь плода [18]. При этом повышение дозы НФГ и аспирина не сопровождалось улучшением эффекта, а монотерапия аспирином и вовсе не показала свою эффективность. Недавние исследования также показали, что НМГ в комбинации с аспирином эквивалентен по своей эффективности комбинации НФГ плюс аспирин.

Вопрос о ведении беременности у женщин с инсультом в анамнезе и о возможностях профилактики повторных тромботических осложнений также остается открытым. Единый протокол для таких пациенток по данным мировой литературы выработан не был. По мнению ряда авторов, у пациенток, перенесших ишемический инсульт, рекомендовано применение низких доз аспирина во время беременности в послеродовом периоде [16, 44, 11]. Soriano D. и соавт. (2002) предлагают применять у женщин с ОНМК в анамнезе низкие дозы аспирина в комбинации с профилактическими дозами нефракционированного гепарина или НМГ и проводить у них тщательный контроль в связи с высоким риском как акушерских осложнений, так и осложнений со стороны плода.

Таким образом, ведущую роль в патогенезе криптогенного ишемического инсульта у женщин детородного возраста, по всей видимости, играют фоновые нарушения гемостаза, как наследственные, так и приобретенные. При планировании беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе необходимо детальное обследование, включающее оценку состояния сердечно-сосудистой системы, исключение структурных аномалий сердца, нарушений сердечного ритма, а также комплексное исследование системы гемостаза с целью выявления генетических и/или приобретенных тромбофилий (АФС, гипергомоцистемия). Результаты такого обследования позволят оценить риск повторных инсультов, венозных тромбозов и акушерских осложнений и спланировать патогенетически обоснованную тактику ведения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада X, 2003. — 904 с.
2. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистемия и осложнения беременности. — М.: Триада-X, 2005. — 216 с.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-X, 2007. — 456 с.
4. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. — 2008. — Vol. 133, № 6. — P. 844-886.
5. Berthet K, Lavergne T, Cohen A et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause // Stroke. — 2000. — Vol. 31, № 2. — P. 398-403.
6. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // Semin Thromb Hemost. 2007 Sep;33(6):588-96.
7. Brey R.L. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke // J. Thromb. Thrombolysis. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 105-12.
8. Carbillon L. Pregnancy is an essential spontaneous screening stress test for the risk of early stroke in women // Stroke. — 2008. — Vol. 39, № 8. — P. 138.
9. Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M. et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control // Hum Reprod. — 2004. — Vol. 19, № 5. — P. 1211-4.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvt.ru, www.pmarchive.ru.