

ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА У БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ И ТРОМБОЗАМИ В АНАМНЕЗЕ

Александр Давидович МАКАЦАРИЯ¹, Виктория Омаровна БИЦАДЗЕ¹,
Джамиля Хизриевна ХИЗРОЕВА¹, Вячеслав Борисович НЕМИРОВСКИЙ²,
Зумрад Килдияровна ГАДАЕВА¹, Светлана Владимировна АКИНЬШИНА¹

¹ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России
109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1

² Родильный дом для беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при ГКБ № 67
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, 2

В статье представлены современные данные об этиопатогенезе, структуре и клинических проявлениях тромбоэмболических осложнений во время беременности у женщин с тромбозами и тромбофилией в анамнезе. Тромбоэмболия легочной артерии занимает лидирующую позицию в структуре материнской смертности в развитых странах. Авторами предложен метод тромбопрофилактики у беременных, включающий в себя применение низкомолекулярных гепаринов, витаминов группы В и фолиевой кислоты. Оценена безопасность и эффективность предложенного метода.

Ключевые слова: тромбофилия, антифосфолипидный синдром, тромбоэмболия легочной артерии, низкомолекулярные гепарины.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой острую окклюзию тромбом или эмболом ветвей легочной артерии и является составной частью синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен. В настоящее время эти заболевания принято рассматривать как компоненты единого патологического процесса – венозного тромбоэмболизма (ВТЭ).

Актуальность проблемы прежде всего определяется тем, что в экономически развитых странах в последнее десятилетие ТЭЛА занимает лидирующую позицию в структуре материнской смертности [2]. Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции [17]. Вероятно, истинная частота тромбоэмболических осложнений, связан-

ных с беременностью, еще больше, так как почти в 40 % случаев они развиваются уже после выписки пациенток из акушерского стационара [6]. Венозные тромбозы магистральных вен приводят к тромбированию сосудов плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода [26], что создает реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и определяют рост материнской и перинатальной смертности.

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 факторов, предрасполагающих к тромбозу (табл. 1), однако даже при тщательном анализе всех факторов риска

Макацария А.Д. – д.м.н., проф., член-кор. РАМН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, email: gemostasis@mail.ru

Бицадзе В.О. – д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, email: gemostasis@mail.ru

Хизроева Д.Х. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, email: gemostasis@mail.ru

Немировский В.Б. – главный врач родильного дома для беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Гадаева З.К. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

Акиньшина С.В. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, email: gemostasis@mail.ru

Таблица 1

Приобретенные факторы риска тромбоза во время беременности

Оперативное вмешательство (кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов)
Осложнения беременности, сопровождающиеся ДВС-синдромом:
а) ревматические пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, искусственные клапаны сердца;
б) заболевания почек (приобретенный дефицит антитромбина III вследствие неселективной протеинурии при нефротическом синдроме), артериальная гипертензия;
в) гестоз;
г) акушерские кровотечения;
д) гнойно-септические заболевания;
е) инфекционные и воспалительные заболевания (воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, инфекция)
Возраст > 35 лет
Множественные роды
Ожирение (индекс массы тела > 29 кг/м ² до беременности)
Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе
Варикозное расширение вен
Иммобилизация (например, при длительном токолизе, параличах, авиационных перелетах)
Дегидратация (рвота беременных)
Синдром гиперстимуляции яичников
Травма таза
Злокачественные новообразования

причина тромбозов в 50 % случаев остается неизвестной (так называемые «идиопатические» тромбозы) [5]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [7]. Фактически для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровня протеина S на 40 %. Торможение фибринолиза при беременности связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2 типа (PAI-2), а также с трехкратным увеличением его экспрессии на эндотелии. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (TAFI).

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний в развитии как акушерских, так и тромбоэмболических осложнений. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, протромбина, дефицит протеинов С и S, антитромбина III) и антифосфолипидный синдром (АФС) (приобретенная тромбофилия) в среднем встречаются у 15–20 % населения, а при

венозных тромбозах частота тромбофилий достигает 50 % [23]. 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) [29].

Резистентность к активированному протеину С встречается в среднем у 3–7 % среди европейской популяции и у 20–30 % пациентов с тромбозами [15]. Ее классическим примером 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 (рис. 1). Резистентность к активированному протеину С также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HRII-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных состояний, включая циркуляцию антифосфолипидных антител (АФА), прием оральных контрацептивов, инфекции, акушерские осложнения, протекающие на фоне хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (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

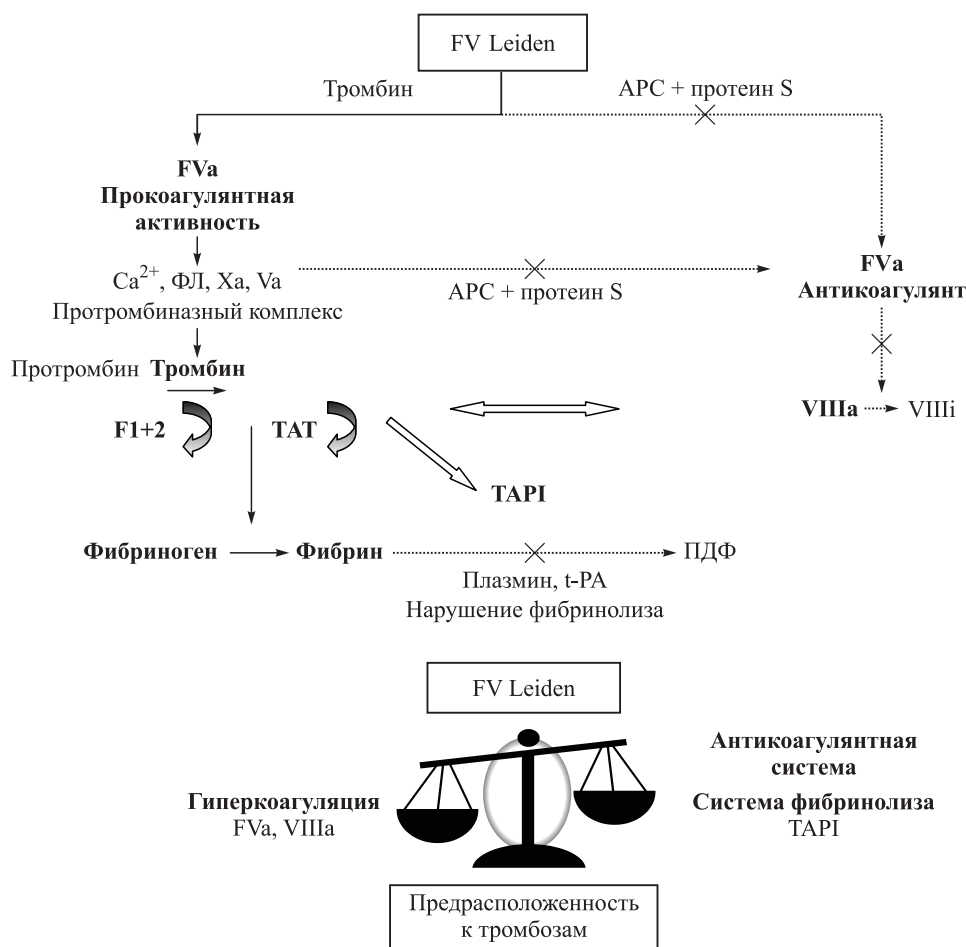


Рис. 1. Нарушение баланса в системе гемостаза при мутации FV Leiden

мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [2]. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 17 % беременных с ВТЭ [13].

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 [4, 22, 27, 28]. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микро-тромбирования 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.

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 [25]. Во время беременности тромбозы манифестируют у 30 % пациенток с АФС [20]. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 70 % [3].

Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простациклина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибирование тканевого активатора плазминогена (t-PA), тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к активированному протеину С [8].

Гипергомоцистеинемию 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 %

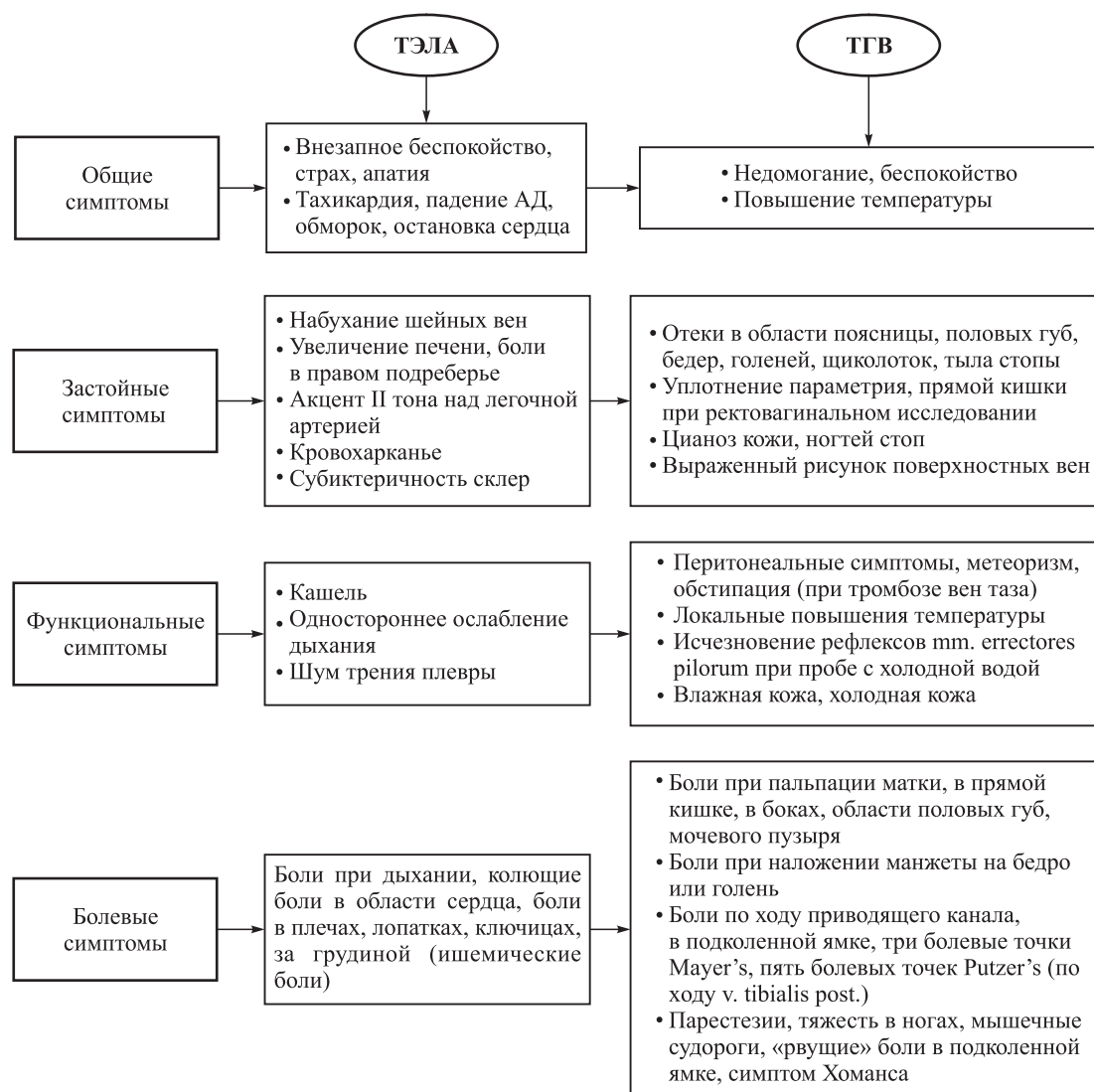


Рис. 2. Клинические симптомы ВТЭ

[12]. Однако данные литературы относительно роли мутации MTHFR C677T как фактора повышенного риска ВТЭ и акушерских осложнений противоречивы [1, 12, 24]. Гипергомоцистеинемия – единственная наследственная аномалия гемостаза, которая сравнительно легко компенсируется при применении фолиевой кислоты и витаминов группы В. Дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития ВТЭ во время беременности представляется весьма важным.

Важнейшим вопросом является профилактика тромбоэмболических осложнений беременности, как первичная у беременных из группы высокого риска, так и вторичная. У пациенток с ТЭЛА во время беременности риск развития ВТЭ в следующую беременность значительно повышается и достигает 4–15 % [14]. Единая тактика профилактики рецидива ВТЭ во время беременности на настоящее время не разработана и реко-

мендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде [17, 19, 21].

Диагностика ТЭЛА – трудная задача для практикующих врачей. Клиническая картина ТЭЛА неспецифична и характеризуется полиморфизмом клинических проявлений (рис. 2). Тромбоэмболия нередко развивается внезапно, без каких-либо предшествующих факторов риска. При массивной ТЭЛА часто не бывает времени, чтобы установить диагноз и начать адекватное лечение. Поэтому тромбоэмболические осложнения традиционно относят к непредотвратимым причинам материнской смертности. Для получения возможности предотвращения ВТЭ необходимы дальнейшее изучение факторов риска гестационных тромбозов и их рецидивов и разработка эффективной первичной и вторичной профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 79 пациенток с венозными тромботическими осложнениями в анамнезе и 75 пациенток с физиологически протекавшей беременностью (контрольная группа). У всех пациенток проведено исследование системы гемостаза, включая определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса, тромбинового времени, уровня фибриногена, антитромбина III, тромбоэластографию, определение агрегации тромбоцитов, уровней D-димера, продуктов деградации фибрина, уровней гомоцистеина, глобальной функции протеина С, генетических форм тромбофилии и генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза методом ПЦР, определение наличия АФА (к кардиолипину, b2-гликопротеину I, протромбину, аннексину V) методом иммуноферментного анализа и волчаночного антикоагулянта по времени свертывания плазмы с разведенным ядом гадюки Рассела.

Для установления диагноза тромбофилии использовали критерии, разработанные международной комиссией на конференции в Израиле (Air Travel and Health, Эйлат, Израиль, 9–12 ноября 2006 г.) в составе А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе и В. Brenner: наличие АФА, мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, гипергомоцистеинемии, их комбинации; ≥ 3 гомозиготных генетических полиморфизма; ≥ 5 гетерозиготных генетических полиморфизма. Диагностика антифосфолипидного синдрома включала обнаружение АФА и волчаночного антикоагулянта.

У пациенток с выявленными генетическими формами тромбофилии и/или АФС проводилась комплексная профилактическая терапия, включавшая назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ) на основе омега 3-жирных кислот, витаминов группы В и фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки) для коррекции гипергомоцистеинемии. Доза НМГ варьировала от минимальной профилактической до максимальной терапевтической с учетом контроля изменений состояния системы гемостаза в динамике. Аспирин в низких дозах (75 мг/сут) назначали со II триместра беременности и продолжали максимум до 34 недели при гиперагрегации тромбоцитов у пациенток с АФС и с тяжелыми гестозами в анамнезе. Утрожестан применяли в дозе от 100 до 600 мг у пациенток с синдромом потери плода, АФС (учитывая способность АФА вызывать вторичную прогестероновую недостаточность вследствие угнетения хорионического гонадотропина человека), при угрозе прерывания беременности в отдельных случаях до 32 недель беременности. НМГ отме-

няли за 24 ч до операции кесарева сечения или с началом развития родовой деятельности и возобновляли через 6–8 ч после родов на срок минимум 6 недель под контролем гемостазиограммы.

В подгруппу I вошли 20 пациенток с венозными тромбозами в анамнезе, обратившихся на этапе планирования беременности, которые начиная с фертильного цикла или с ранних сроков беременности получали исследуемую терапию. В подгруппу II были включены 19 пациенток, поступивших для обследования и лечения и/или родоразрешения во II или III триместре беременности, у которых профилактическая терапия была начата только с момента обращения. Остальные 18 пациенток с венозными тромбозами перенесли тромбозэмболические осложнения во время настоящей беременности и представляли интерес с точки зрения катamnестических характеристик, анализа факторов риска, оценки системы гемостаза и исходов беременности.

Все пациентки дали добровольное согласие на участие в исследовании и подписали форму информированного согласия.

Среди обследованных были 28 (49,1 %) пациенток с тромбозами глубоких вен (ТГВ), 14 пациенток (24,6 %) с ТЭЛА, 2 пациентки (3,5 %) с ТЭЛА и ТГВ в анамнезе, 4 женщины (7 %), которые перенесли и ишемический инсульт, и ВТЭ, 15 пациенток (26,3 %) с тромбозами так называемых атипичных локализаций (яичниковых вен, вен верхних конечностей, мезентериальных вен, вен сетчатки, синдром Бадда-Киари). У 8 (14 %) пациенток венозные тромбозы были рецидивирующими. Тромбоз был связан с беременностью у 42 больных (73,7 %) (рис. 3). Среди 11 пациенток с ВТЭ в анамнезе, которые произошли в послеродовом периоде, у 6 женщин (54,5 %) с тяжелыми сосудистыми акушерскими осложнениями (гестозы, ПОНРП) тромбоз возник после экстренного кесарева сечения.

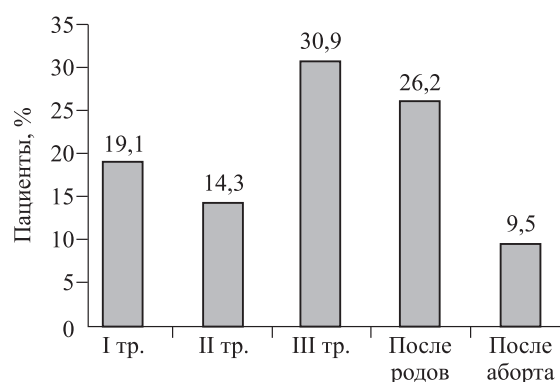


Рис. 3. Частота тромбозов в разные сроки беременности у пациенток с венозными тромботическими осложнениями в анамнезе

Различия между группами оценивали с помощью критерия χ^2 , статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе факторов риска у пациенток с венозными тромбозами было установлено, что основными провоцирующими факторами было наличие системных заболеваний (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.) (14 %), прием оральных контрацептивов (10,5 %), иммобилизация, обусловленная оперативным вмешательством и/или травмами, длительным авиаперелетом (8,7 %), септические осложнения (1,7 %). Часть обследованных относилась к группе повышенного риска по развитию тромбозов в связи с ранее перенесенными тромботическими осложнениями ($n = 12$, 21,1 %). Тем не менее у 57,9 % пациенток явных провоцирующих факторов для развития тромботических осложнений не было. Обращает на себя внимание достоверно более высокая частота отягощенного наследственного анамнеза по венозным и артериальным тромбозам у близких родственников в молодом возрасте (54,4 % у пациенток с ВТЭ по сравнению с 13,3 % в контрольной группе, $p < 0,001$). Однако даже при учете всех этих факторов риска причина тромбозов оставалась невыясненной у 13 (22,8 %) женщин. При сравнении спектра сопутствующих соматических заболеваний у пациенток с венозными тромбозами была выявлена статистически значимо более высокая частота клапанных пороков сердца, прежде всего пролапса митрального клапана, чем у лиц контрольной группы (26 и 7,6 % соответственно, $p < 0,05$). Эти результаты представляют особый интерес в свете последних данных о высокой частоте поражений клапанного аппарата сердца в условиях АФС [16].

Обнаружение крайне высокой частоты тяжелых сосудистых акушерских осложнений (ПОНРП, гестозы, ФПН, СЗРП, антенатальная гибель плода) в личном анамнезе у пациенток с ВТЭ (37,5 %; в контрольной группе – 11,5 %, $p < 0,05$) позволило еще до проведения исследований системы гемостаза сделать предположение о наличии тромбофилических состояний.

По данным общеоценочных тестов, включая определение АЧТВ, протромбинового времени, тромбинового времени, уровней фибриногена и антитромбина III, группы пациенток статистически значимо не различались между собой, более того, результаты этих тестов не отражали изменения, происходящие в острую фазу венозных тромбозов, и достоверно не изменялись на фоне терапии НМГ. Повышенный уровень D-димера

(от 1 до 6 мкг/мл при норме $< 0,5$ мкг/мл) выявлен у 100 % пациенток в острую фазу тромбоза, что позволило сделать вывод о выраженной активации коагуляции. По результатам исходной оценки системы гемостаза, повышенное содержание маркеров хронического ДВС-синдрома (D-димера, растворимых комплексов фибрин-мономеров), гиперфункция тромбоцитов и показатели тромбоэластограммы, свидетельствующие о гиперкоагуляции, статистически значимо чаще выявлялись в группах пациенток с ранее перенесенными ВТЭ по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание более высокая частота резистентности к протеину С у больных с венозными тромбозами по сравнению с контрольной группой (19,3 и 1,7 % соответственно, $p < 0,05$). Применение НМГ в большинстве случаев обуславливало нормализацию всех изученных показателей системы гемостаза, что характеризуют данные, полученные для проспективных групп беременных, а также данные по изменениям показателей системы гемостаза у пациенток в острую фазу тромбоза после назначения НМГ. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности маркеров тромбофилии при оценке исходного протромботического статуса, о наличии имеющегося риска тромбоза, об эффективности и адекватности проводимой терапии. В то же время следует обратить внимание на широкие диапазоны значений стандартных отклонений для показателей гемостазиограммы. Это может быть обусловлено влиянием различных факторов на эти маркеры активации коагуляции, включая дозу препарата, соблюдение пациенткой режима его применения, адекватность подобранной терапии, присоединения сопутствующих акушерских осложнений.

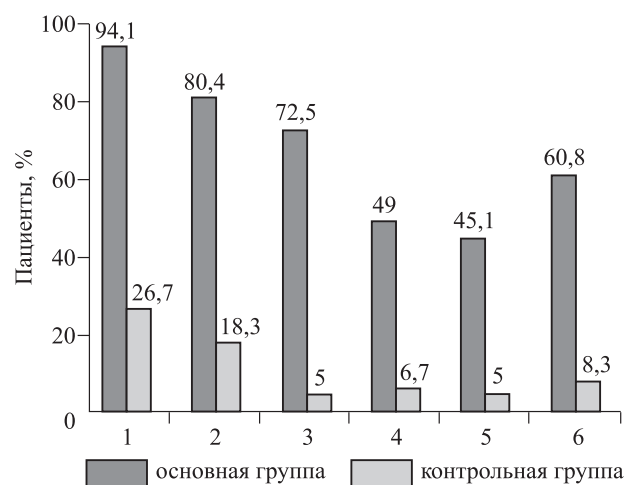


Рис. 4. Частота генетических форм тромбофилии и АФС у пациенток с тромбозами. Различия между основной и контрольной группами статистически значимо ($p < 0,001$) для всех сравнений, критерий χ^2

Данные по тромбофилиям были получены для 51 (89,5 %) пациентки из основной группы. При анализе генетических форм тромбофилии и АФС у пациенток с ВТЭ (рис. 4) мультигенная тромбофилия обнаружена у 72,5 % обследованных (включая одну или несколько гомозиготных форм у каждой больной), в 64,7 % случаев выявлены мультигенные дефекты фибринолиза. В контрольной группе статистически значимо

реже выявлялись генетические формы тромбофилии, циркуляция АФА, мультигенные тромбофилии, гомозиготные формы тромбофилии; не было обнаружено наиболее тромбогенных мутаций (гомозиготная форма FV Leiden, мутации протромбина G20210A).

Спектр выявленных генетических форм тромбофилии и АФА представлен в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Структура генетической тромбофилии у пациенток с венозными тромботическими осложнениями, n (%)

Генетическая тромбофилия/полиморфизм		Контрольная группа (n = 60)	Пациентки с ВТЭ (n = 51)
FV Leiden	+/-	0	2 (3,9 %)
	+/+	1 (1,7 %)	12 (23,5 %)*
Протромбин G20210A	+/-	0	0
	+/+	0	7 (13,7 %)**
MTHFR C677T	+/-	2 (3,3 %)	6 (11,7 %)
	+/+	5 (8,3 %)	27 (52,9 %)*
PAI-1 675 4G/4G	+/-	2 (3,3 %)	21 (41,3 %)*
	+/+	4 (6,7 %)	17 (33,3 %)*
Фибриноген –455 G/A	+/-	0	18 (35,3 %)
	+/+	2 (3,3 %)	11 (21,6 %)*
t-PA I/D	+/-	1 (1,7 %)	16 (31,4 %)*
	+/+	2 (3,3 %)	21 (41,2 %)*
Фактор XIII 163G/T	+/-	0	3 (5,9 %)
	+/+	1 (1,7 %)	3 (5,9 %)
Фактор Хагемана 46 C/T	+/-	0	5 (9,8 %)**
	+/+	1 (1,7 %)	19 (37,2 %)*
GpIa 807C/T	+/-	0	6 (11,7 %)
	+/+	2 (3,3 %)	10 (19,6 %)**
GpIIa 1565T/C	+/-	0	2 (3,9 %)
	+/+	4 (2,6 %)	6 (11,7 %)
GpIba 1166 A/C	+/-	0	0
	+/+	0	5 (9,8 %)**

Примечание. +/- гомозиготная форма, +/- гетерозиготная форма; здесь и в табл. 3 обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей лиц контрольной группы: * – при $p < 0,001$, ** – при $p < 0,05$.

Таблица 3

Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с с венозными тромботическими осложнениями, n (%)

Маркер АФС	Контрольная группа (n = 60)	Пациентки с ВТЭ (n = 51)
Волчаночный антикоагулянт	1 (1,7)**	8 (15,7 %)
АФА (норма до 10 Ед/мл)	3 (5 %)**	10 (19,6 %)
Анти-β2-гликопротеин I (норма до 10 Ед/мл)	0*	13 (25,5 %)
Анти-аннексин V (норма до 5 Ед/мл)	0**	7 (13,7 %)
Анти-протромбин (норма до 10 Ед/мл)	0**	5 (9,8 %)
Первичный АФС	4 (6,7)*	23 (45,1 %)
Вторичный АФС	0	3 (5,9 %)
Всего	4 (6,7)*	25 (49 %)

У пациенток подгруппы I рецидив тромбоза произошел в одном случае (5 %), тогда как в группе II было зарегистрировано 5 (26,3 %) случаев рецидивирующих тромбозов. Только один случай рецидива ВТЭ (2,5 %) произошел на фоне применения НМГ, доза которого была расценена как неадекватная, у пациентки с тяжелым течением АФС, рецидивирующими тромбозами и геморрагическими осложнениями. Один летальный исход произошел у не получавшей никакой антикоагулянтную терапию повторнородящей женщины 40 лет с рецидивирующей недиагностированной массивной ТЭЛА на сроке 30 недель.

В подгруппе I показаниями к плановому кесареву сечению в большинстве служила акушерская ситуация, тогда как в подгруппе II в 26,5 % случаев пришлось прибегнуть к досрочному экстренному кесареву сечению в связи с развитием осложнений, связанных с угрозой для жизни матери и/или плода (тяжелый гестоз, ПОНРП, критическое состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока) ($p < 0,05$).

Результаты анализа течения беременности и акушерских осложнений свидетельствуют о том, что беременность у женщин с венозными тромбозами в анамнезе, несомненно, сопряжена с высоким риском с точки зрения акушерских осложнений. Обращает на себя внимание статистически значимо более высокая частота гестозов средней тяжести (15,8 %) и тяжелых гестозов (10,5 %) в подгруппе II, которые потребовали досрочного родоразрешения ($p < 0,05$). В то же время в подгруппе I на фоне проводимой терапии был зарегистрирован только один случай гестоза легкой степени, тогда как развитие среднетяжелых и тяжелых гестозов удалось предотвратить. Более того, в подгруппе II гестозы развивались в более ранние сроки по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция была выявлена и при анализе частоты и тяжести нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока. В подгруппе II, в которой профилактическая терапия была начата лишь во второй половине беременности, была зарегистрирована более высокая частота нарушения маточно-плацентарного кровотока, чем в подгруппе I и группе контроля ($p < 0,05$), с формированием критического состояния плодово-плацентарного кровотока, что потребовало досрочного родоразрешения в экстренном порядке. Интересно, что в подгруппе II с достоверно более высокой частотой были выявлены аномалии плацентации ($n = 5$, 23,3 %, в том числе полное предлежание плаценты, ПОНРП, оболочечное прикрепление пуповины, плотное прикрепление плаценты). Эти данные могут служить подтверждением гипотезы о том, что ран-

нее начало профилактической терапии НМГ у пациенток с ВТЭ в анамнезе позволяет не только предотвратить повторные тромбоэмболии, но и создать нормальные условия для инвазии трофобласта и плацентации, что обеспечивает профилактику тяжелых сосудистых акушерских осложнений.

При оценке безопасности терапии НМГ не было выявлено различий в частоте послеродовых осложнений (послеродовые кровотечения, субинволюция матки, гематометра, гематома послеоперационного шва), в объеме кровопотери при самостоятельных родах и при кесаревом сечении, необходимости в гемотрансфузии и частоте тромбоцитопении в двух подгруппах пациенток с ВТЭ в анамнезе по сравнению с контрольной группой. Эти данные свидетельствуют о безопасности применения НМГ во время беременности в изученной популяции больных.

Несмотря на то что НМГ применялся в обеих подгруппах пациенток с венозными тромбозами в анамнезе, частота акушерских кровотечений в подгруппе I и в контрольной группе не различалась, тогда как в подгруппе II была статистически значимо выше. Это может быть связано с более высокой частотой акушерских осложнений, протекающих на фоне хронического ДВС-синдрома, при этом существует высокий риск перехода фоновой хронической гиперкоагуляции в субкомпенсированную и декомпенсированную форму ДВС-синдрома, что сопряжено с высоким риском как тяжелых геморрагических, так и тромботических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление генетических и приобретенных форм тромбофилии у большинства пациенток с ВТЭ (в 94 % случаев) позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромбоэмболических осложнений во время беременности. Ведущую роль в возникновении тромбоэмболических осложнений во время беременности играют три основных фактора: генетические тромбофилии, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром. В условиях гиперкоагуляции, которая наблюдается во время беременности, происходит декомпенсация системы гемостаза, и тромбофилии проявляются клинически развитием тромбоэмболических и акушерских осложнений. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбоэмболических осложнений у беременных является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС, наличие гипергомоцистеинемии в сочетании с генетической тромбофилией, гомозиготных форм тромбофилии. Следовательно, беременность можно на-

звать экзаменом, выявляющим все ранее скрытые аномалии гемостаза, которые приводят к возникновению акушерских и/или тромбоэмболических осложнений.

Выявление у большинства пациенток с ВТЭ во время беременности мультигенных форм тромбофилии (72,5 %), в частности множественных дефектов фибринолиза (64,7 %), свидетельствует об их важной роли в возникновении тромбоэмболических осложнений. В подобных случаях речь может идти о еще мало изученных к настоящему времени межгенных взаимодействиях и их фенотипической реализации в условиях воздействия различных приобретенных факторов риска, в том числе при сочетании с АФС и/или гипергомоцистеинемией, на фоне гиперкоагуляции, свойственной беременности или возникающей при применении оральных контрацептивов, при воздействии различных временных факторов риска (травмы, инфекции, оперативные вмешательства и т.д.). Обнаружена взаимосвязь между гипифибринолизом и такими акушерскими осложнениями, как синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, гестозы [9–11, 18]. В условиях гипифибринолиза (в результате как полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет феномен эндотелиальной дисфункции, в частности при гестозе. Эти механизмы могут объяснять эффективность раннего начала НМГ у пациенток с ВТЭ в анамнезе и тромбофилией не только для профилактики рецидивов тромбозов, но и для предотвращения тяжелых акушерских осложнений, включая ПОНРП, тяжелые формы гестоза, ФПН, СЗРП, патогенетические механизмы развития которых, согласно современным концепциям, закладываются еще на этапе формирования трофобласта и плаценты [2].

Скрининг на предмет генетических форм тромбофилии у пациенток с венозными тромбозами и акушерскими осложнениями в личном и семейном анамнезе является оправданным и позволяет дифференцированно назначить антикоагулянтные препараты для вторичной профилактики тромбозов и определить тактику ведения беременности.

Проведение профилактики, направленной на предотвращение активации процессов коагуляции и воспаления с применением низкомолеку-

лярного гепарина, антиагрегантов, витаминов группы В, как в фертильном цикле, так и во время гестационного процесса, позволяет предотвратить повторные венозные тромбоэмболии и тяжелые осложнения беременности, включая преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, гестозы, акушерские кровотечения, фетоплацентарную недостаточность у пациенток с тромбофилией. Назначение этой терапии в более поздние сроки беременности, после завершения процессов инвазии трофобласта, и, следовательно, при уже сложившихся патогенетических механизмах, которые в последствие запустят тяжелые сосудистые акушерские осложнения, значительно менее эффективно.

Дальнейшее изучение проблемы гестационных тромбозов, более широкое внедрение использованных в настоящем исследовании новых лабораторных технологий позволит говорить о тромбоэмболических осложнениях как о предотвратимой причине материнской смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдонин П.В., Кириенко А.П., Кожевникова Л.М. и др. Корреляция наличия мутации C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы и повышенный риск тромбоэмболии легочных артерий у больных из центрального региона России с венозными тромбозами // *Терапевт. арх.* 2006. 78. (6). 70–76.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада X, 2003. 904 с.
3. Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications // *Thromb. Res.* 2009. 124. (5). 521–525.
4. Alferovic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002. 101. 6–14.
5. Anderson F.A.Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation.* 2003. 107. 9–16.
6. Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Cambridge: University press. 2006. 604 p.
7. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy // *Thromb. Res.* 2004. 114. (5–6):409–14.
8. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies // *J. Thromb. Haemost.* 2005. 3. (2). 292–299.
9. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Dossenbach M. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII

- Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss // Clin. Chem. 2003. 49. (7). 1081–1086.
10. Fabbro D., D'Elia A.V., Spizzo R. et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia // Gynecol. Obstet. Invest. 2003. 56. (1). 17–22.
11. Forastiero R., Martinuzzo M. Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome // Lupus. 2008. 17. (10). 872–827.
12. Frederiksen J., Juul K., Grande P. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study // Blood. 2004. 104. (10). 3046–3051.
13. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium // N. Engl. J. Med. 2000. 342. (6). 374–380.
14. Ginsberg J.S., Bates S.M. Management of venous thromboembolism during pregnancy // J. Thromb. Haemost. 2003. 1. (7). 1435–1442.
15. Girling J., de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1998. 10. (2). 135–144.
16. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications // Metabolism. 2000. 49. (7). 845–852.
17. Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. Second edition. McGraw-Hill, Inc., 2001. 622 p.
18. Greer I.A. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome // Thromb. Res. 2003. 109. (2–3). 73–81.
19. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. 133. 110S–112S.
20. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. 1999. 340. (12). 901–907.
21. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review // J. Cardiothorac. Surg. 2010. 5. 101.
22. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost. 2006. 4. (2). 295–306.
23. Nicolaidis A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence // Int Angiol. 2005. 24. (1). 1–26.
24. Pabinger I., Grafenhofer H., Kyrle P.A. et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism // Blood. 2002. 100. (3). 1060–1062.
25. Rand J.H., Wu X.X. Antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: A new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome // Thromb. Hemost. 1999. 82. (2). 649–656.
26. Ray J.G., Chan W.S. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation // Obstet. Gynecol. Surv. 1999. 54. (4). 265–271.
27. Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis // Lancet. 2003. 361. 901–908.
28. Robertson L., Greer I. Thromboembolism in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2005. 17. (2). 113–116.
29. Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. 2006. 32. (7). 700–708.

THROMBOPROPHYLAXIS IN PREGNANT WOMEN WITH THROMBOPHILIA AND THROMBOSIS IN PAST MEDICAL HISTORY

**Aleksander Davidovich MAKATSARIYA¹, Viktoriya Omarovna BITSADZE¹,
Dzhamilya Khizrievna KHIZROEVA¹, Vyacheslav Borisovich NEMIROVSKY²,
Zumrad Kildiyarovna GADAEVA¹, Svetlana Vladimirovna AKINSHINA¹**

¹ *First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov of Minzdrav of Russia
109004, Moscow, Zemlyanoi Val str., 62, bd.1*

² *Maternity Hospital for Pregnants with Cardiovascular Diseases at Municipal Clinical Hospital #67
123423, Moscow, Salyam Adilya str., 2*

Modern data on etiopathogenesis, structure and clinical implications of thromboembolism complications during pregnancy at women with thrombosis and thrombophilia in past medical history have been performed. Thromboembolism of pulmonary artery takes the leading place in the structure of maternal mortality in developed countries. The method of thromb prophylaxis of pregnant including the application of low molecular weight heparins, B group vitamins and folic acid has been proposed. The safety and effectiveness of the proposed method have been evaluated.

Key words: thrombophilia, antiphospholipid syndrome, thromboembolism of pulmonary artery, low molecular weight heparins.

***Makatsaria A.D.** – professor, corresponding member of RAMS, head of the chair of obstetrics and gynecology of medical-prophylactic faculty*

***Bitsadze V.O.** – doctor of medical sciences, professor, professor of the chair of obstetrics and gynecology of medical-prophylactic faculty*

***Khizroeva D.Kh.** – candidate of medical sciences, assistant of the chair of obstetrics and gynecology of medical-prophylactic faculty*

***Nemirovsky V.B.** – chief physician*

***Gadaeva Z.K.** – postgraduate student of the chair of obstetrics and gynecology of medical-prophylactic faculty*

***Akinshina S.V.** – candidate of medical sciences, assistant of the chair of obstetrics and gynecology of medical-prophylactic faculty*