

© А. Д. Макацария, С. В. Акиншина,
В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева

Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе

Кафедра акушерства и гинекологии медико-
профилактического факультета Первого
МГМУ им. И. М. Сеченова

УДК: 618.3-06:616.831-005.1

■ В статье обсуждаются проблемы безопасного ведения беременности и родов у пациенток с артериальными тромботическими осложнениями в анамнезе (церебро-васкулярные тромбозы). Рассматриваются вопросы преконцепционной диагностики тромбофилии (генетической и приобретенной) и перманентной противотромботической терапии.

■ **Ключевые слова:** артериальные тромбозы; инсульт; беременность; тромбофилия.

Введение

В настоящее время в связи со снижением частоты прямых акушерских причин материнской смертности все больший интерес ученых вызывают артериальные тромботические осложнения. 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% [15, 45, 54]. Приблизительно от 12 до 35% случаев инсультов у лиц в возрасте от 15 до 45 лет связано с беременностью [37]. Беременность даже называют «спонтанным скрининговым тестом на риск раннего инсульта» [11]. При беременности отмечается повышение риска инсульта в 3–13 раз [23]. Ряд авторов указывают на примерно равное повышение риска геморрагических и ишемических инсультов, связанных с беременностью [54]. В большинстве случаев (до 90%) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [51]. Следует отметить, что риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного периода времени после родов [36, 54]. Tang C. H. и соавт. (2009) [36], 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 и 19,9 и 4,3 с 6 до 12 месяцев после родов. 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 [41, 54]. Более того, у женщин детородного возраста инсульт нередко развивается на фоне полного здоровья без предшествующих явных факторов риска [46, 26]. 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 не известными [26].

Особую группу риска по развитию артериальных тромбозов 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 тромбоза достигает 20% [41, 54]. Риск тромбозов значительно повышается при нарушениях ритма сердца, наиболее частым из которых является фибрилляция предсердий. Так, риск развития артериальных тромбозов при фибрилляции предсердий составляет 10–23%, а тромбозов 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 [47]. 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, 23], 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 [51]. 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 [19, 12]. 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 не известным. 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, гемоконцентрации, активации коагуляционного каскада и воспалительного ответа с развитием ДВС-синдрома и формированием микротромбоза и полиорганной недостаточности [42]. 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 [23].

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 [35, 24]. Ряд авторов сообщают о взаимосвязи между мутацией протромбина G20210A и мутацией FV Leiden и ишемическим инсультом у лиц молодого возраста [32]. Pezzini A. и соавт. (2007) [24] 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 C677 T) — 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 возрастать до 116! [49, 24, 18].

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных фактора 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) [49]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [14, 25]. 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 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% [27, 42, 4]. 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) [14, 25].

Резистентность к активированному протеину С встречается в среднем у 3–7% среди европейской популяции и у 20–30% пациентов с тромбозами [44]. 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, HRPII-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 [29, 32]. 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, 34]. 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.

АФС является одним из наиболее важных факторов риска тромбоэмболических осложнений во время беременности [17, 4]. 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, 29, 34] (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% [13]. Однако данные литературы относительно роли мутации MTHFR C677T как фактора повышенного риска ВТЭ и акушерских осложнений противоречивы [2, 8, 50]. 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

Таблица 1

Современные критерии антифосфолипидного синдрома

Венозный или артериальный тромбоз (1 и более)*	}	(1 и более)
Акушерские осложнения:		
Гибель морфологически нормального плода при сроке беременности > 10 недель		
Преждевременные роды (<34 недель беременности)		
Тяжелые формы гестоза		
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 кардиолипину		
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I		

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

артериальных тромбозов во время беременности представляется весьма важным.

Предположения о том, что тромбофилические состояния, в том числе мутация FV Leiden и мутация протромбина G20210 A, более часто встречаются у пациентов с идиопатическим инсультом и инфарктом миокарда в молодом возрасте, не страдающих атеросклерозом, нашли подтверждение в мировой литературе [9, 48]. Доказано, что гипергомоцистемия и мутация MTHFR C677T являются независимыми факторами риска артериальных тромбозов, в том числе и ишемического инсульта, и мощным прогностическим фактором летального исхода [48]. Выявлена ассоциация между повышением уровня гомоцистеина в крови и риском инфаркта миокарда у молодых женщин. Voetsch B. и соавт. (2000) [26] выявили взаимосвязь между мутацией MTHFR C677T и ишемическим инсультом в отдельных этнических группах, поэтому большое значение при оценке взаимосвязи между генетической предрасположенностью к гипергомоцистемии и риском артериальных тромбозов имеет учет национальных особенностей питания и распространенности генетических дефектов компонентов фолатного цикла в разных популяциях.

Рядом ученых изучалась взаимосвязь между тромбофилией и инсультами, связанными с беременностью. Witlin A. G. и соавт. (2000) [55], 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 C, протеина S или антитромбина III. Kupferminc M. J. и соавт. (2000) [30] 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, мута-

ция протромбина MTHFR C677 E, дефицит анти-тромбина III, протеина C, 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 [10], 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 [10, 4].

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 [36]. 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 %) [23]. 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. [33, 28].

По одним данным, вероятность рецидива инсульта при повторной беременности очень маленькая и составляет лишь около 1%. [33, 28]. С. Lamu и соавт. (2000) [28] при наблюдении 187 беременностей у 125 пациенток, перенесших ишемический инсульт, зарегистрировали 13 рецидивов, из которых только 2 были связаны с беременностью. Исходы беременностей 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% [55]. 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) [31], которые отслежили исходы 15 беременностей у 12 пациенток с ОНМК в анамнезе и тромбофилией (АФС, дефицитом протеина С, протеина S, анти-тромбина III, мутацией MTHFR C677 T). Несмотря 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 [15, 28].

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 [15, 16, 21]. Soriano D. и соавт. (2002) [31] предлагают приме-

нять 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 [6, 43, 53].

Учитывая накопленные к настоящему времени научные данные о роли тромбофилии в патогенезе как акушерских, так и тромботических осложнений, перед исследователями предстает целый ряд нерешенных задач: углубленное изучение причин тромботических осложнений у лиц молодого возраста, в том числе различных вариантов генетических и приобретенных нарушений в системе гемостаза, а также их комбинаций, изучение специфических факторов, способствующих развитию тромбозов во время беременности, оценка риска рецидивов тромбозов в последующую беременность, определение необходимости первичной и вторичной антитромботической профилактики при планировании беременности, разработка тактики, методов мониторинга и оценка эффективности и безопасности противотромботической терапии.

В задачи исследования входило изучение анамнеза пациенток с ВТЭ в анамнезе, определение частоты и спектра генетических форм тромбофилии, генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза и антифосфолипидных антител, а также частоты гипергомоцистеинемии у пациенток с венозными и артериальными тромбозами, осложненными в анамнезе и оценка эффективности и безопасности комплексной специфической терапии при подготовке и ведении беременности у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе.

Материалы и методы

В исследование было включено 59 пациенток с артериальными тромботическими осложнениями в анамнезе и 60 пациенток с физиологически протекавшей беременностью (контрольная группа). У всех пациенток было проведено исследование системы гемостаза, включая определение АЧТВ, протромбинового индекса, тромбинового времени, уровня фибриногена, анти-тромбина III, тромбозластографию на приборе «Hellige» (Германия), определение агрегации на агрегометре Payton (США) по методу Born, уровней D-димера с помощью латекс-теста Dimertest (Agen, Австралия), продуктов деградации фибрина, уровней гомоцистеина в крови иммуноферментным методом с использованием реактивов Axis® фирмы Axis-Shield AS, Норвегия на приборе ANTOS 2020, определение глобальной функции протеина С («Парус»-тест фирмы «Технология-

Стандарт», Россия на приборе «START 4», Stago, Франция), определение генетических форм тромбофилии и генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза методом ПЦР (мутации MTHFR C677T, FV Leiden, гена протромбина G20210A, полиморфизмы генов, регулирующих систему фибринолиза: PAI-1675 4G/5G, фактора XIII 163G/T, t-PA I/D, фактора Хагемана 46 C/T, фибриногена 455G/A; полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов: Gp-Ia 807 C/T, Gp-IIIa 1565 T/C, GpIba 1166 A/C).

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 Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и Brenner В:

- Наличие антифосфолипидных антител, мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, гипергомоцистеинемии, их комбинации.
- ≥ 3 гомозиготных генетических полиморфизма.
- ≥ 5 гетерозиготных генетических полиморфизма.

Диагностика антифосфолипидного синдрома включала:

Определение антифосфолипидных антител (антикардиолипины, анти- $\beta 2$ -гликопротеин I, анти-протромбин, анти-аннексин V) методом иммуноферментного анализа (ELISA; Stago, Asserachrom APA). Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) в 3 этапа: скрининг-тесты (время разведенного яда гадюки Рассела (Stago, France; dRVVT); коррекционная проба путем смешивания исследуемой плазмы с нормальной плазмой с целью исключения дефицита факторов; подтверждающая проба с фосфолипидами — для этой цели использовались лизаты тромбоцитов (PNP, STAGO, Франция) и гексагональный фосфолипид (Staclo, Stago, Франция)).

У пациенток с выявленными генетическими формами тромбофилии и/или АФС проводился комплекс профилактической терапии, включавший: низкомолекулярный гепарин (НМГ) на основе омега 3-жирных кислот, витамины группы В и фолиевую кислоту (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-й недели под контролем агрегации тромбоцитов. Утрожестан применяли в дозе от 100 до 600 мг у пациенток синдромом потери плода, антифосфолипидным синдромом, учитывая способность АФА вызывать вторичную прогестероновую недостаточность вследствие

анти-ХГЧ эффектов, при угрозе прерывания беременности в отдельных случаях до 32 недель беременности. Низкомолекулярный гепарин отменяли за 24 часа до операции кесарева сечения или с началом развития родовой деятельности и возобновляли через 6–8 часов после родов на срок минимум 6 недель под контролем гемостазиограммы.

В подгруппу I вошли 20 пациенток с артериальными 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 17 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 22 пациентки с артериальными тромбозами перенесли тромбозомболические 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.

Статистическая обработка

Статическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM® SPSS® Statistics Версия 19. Использованные критерии: средние величины и стандартные отклонения, двусторонний критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и post-hoc анализ. Различия между величинами считались достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика обследованных больных

В исследование было включено 59 пациенток с ишемическими инсультами, включая 4 женщин, которые перенесли и ишемический инсульт и венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭ), 3 пациентки с инфарктом миокарда, а также пациентки ОНМК и тромбозом искусственного клапана сердца, с ишемическим инсультом и тромбозом бедренной артерии, с инфарктом селезенки. Кроме того, были проанализированы случаи рецидивирующих ОНМК и тромбозов различных локализаций ($n = 16, 27,1\%$), в том числе у пациенток с ишемическим инсультом и тромбозов вен сетчатки, случай тромбозом глубоких вен (ТГВ), некроза головки бедренной кости и повторных ОНМК в рамках катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), у пациентки с синдромом Такаясу и тромбозами почечной артерии, чревного ствола и подпочечной артерии в анамнезе.

Таблица 2

Спектр заболеваний сердца у обследованных пациенток с артериальными тромботическими осложнениями

Заболевания сердца	Пациентки с артериальными тромбозами (n=59); n (%)	Контрольная группа (n=60); n (%)
Миокардит	4 (6,7 %)	—
Пороки сердца	22 (40 %)	3 (7,6 %)*
ПМК I степени	12 (21,8 %)	3 (7,6 %)**
ПТК	—	—
Митральный стеноз	1 (1,8 %)	—
Стеноз аортального клапана	1 (1,8 %)	—
Недостаточность аортального клапана	1 (1,8 %)	—
ООО	2 (3,6 %)	—
ДМЖП	1 (1,8 %)	—
ДМПП	1 (1,8 %)	—
Искусственные клапаны сердца	4 (6,9 %)	—

* p<0,001 ** p<0,053 (критерий хи-квадрат)

Тромбоз был связан с беременностью у 17 больных (28,8%), которые перенесли суммарно 19 ишемических инсультов (рис. 1).

Основными факторами риска артериальных тромбозов у обследованных пациенток служило наличие системных заболеваний (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.) (16,9%), метаболический синдром (37,3%), гипертоническая болезнь (27,1%), нарушения сердечного ритма (5,1%), наличие искусственных клапанов сердца (6,8%), неадекватная антикоагулянтная терапия, наличие аномалий сосудов вертебро-базиллярного бассейна (11,9%), наличие открытого овального окна (5,1%), прием ОК (3,4%), оперативные вмешательства (1,7%),

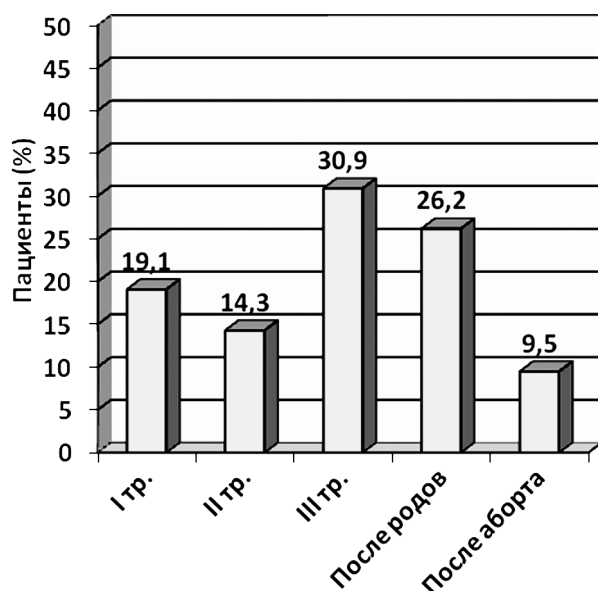


Рис. 1. Частота тромбозов в разные сроки беременности у пациенток с артериальными тромботическими осложнениями

септические осложнения (6,8%). Часть пациенток относилась к группе повышенного риска по развитию тромбозов в связи с ранее перенесенными тромботическими осложнениями (n=16, 27,1%). Тем не менее, у 38,9% пациенток явных провоцирующих факторов для развития тромботических осложнений не было. При анализе таких дополнительных приобретенных факторов риска тромбоза, как наличие ожирения, варикозного расширения вен нижних конечностей, возраст старше 35 лет, статистически значимых различий между группой пациенток с артериальными тромбозами и контрольной группой выявлено не было. Обращает на себя внимание достоверно более высокая частота отягощенного наследственного анамнеза по венозным и артериальным тромбозам у близких родственников в молодом возрасте (49,2% у пациенток с артериальными тромбозами по сравнению с 13,3% в контрольной группе, p<0,001). При сравнении спектра сопутствующих соматических заболеваний у пациенток из группы артериальных тромбозов была выявлена статистически значимо более высокая частота клапанных пороков сердца (40% по сравнению с 7,6% в контрольной группе, p<0,05) (табл. 2). Эти данные представляют особый интерес не только с точки зрения риска кардиоэмболий и парадоксальной эмболии, но и в свете последних наблюдений о высокой частоте поражений клапанного аппарата сердца в условиях АФС [5].

Среди обследованных пациенток до беременности непрямыми антикоагулянтами в постоянном режиме получали 8 (13,6%) больных. У 8 пациенток анамнез был отягощен по геморрагическим осложнениям, включая 1 случай ПОНРП, 2 случая послеродовых кровотечений, 1 случай тяжелого кровотечения, связанного с приемом варфарина,

и 2 случая тяжелых кровотечений, у пациенток, не получавших непрямые антикоагулянты. Эти данные указывают на наличие у ряда обследованных больных с артериальными тромбозами не только риска тромботических осложнений, но и кровотечений, в том числе акушерских.

Обнаружение крайне высокой частоты тяжелых акушерских осложнений в личном анамнезе у пациенток с артериальными тромбозами позволило еще до проведения исследований системы гемостаза сделать предположение о наличии тромбофилических состояний (табл. 3).

Результаты общеоценочных тестов, включая определение АЧТВ, протромбинового времени, тромбинового времени, уровней фибриногена и антитромбина III, по данным сравнений между группами пациенток, статистически значимо не различались, более того, они не отражали изменения, происходящие в острую фазу артериальных 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 повышенные маркеры хронического ДВС-синдрома (повышенные уровни D-димера, РКМФ), гиперфункция тромбоцитов и показатели тромбоэластограммы, свидетельствующие о гиперкоагуляции, статистически значимо чаще выявлялись в группах пациенток с ранее перенесенными артериальными

тромбозами по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание более высокая частота резистентности к протеину С у пациенток с артериальными тромбозами по сравнению с контрольной группой (13,6% 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, наличия имеющегося риска тромбоза, об эффективности и адекватности проводимой терапии.

Данные по тромбофилиям были получены для 51 (86,4%) пациентки с артериальными тромбозами. При анализе частоты и спектра тромбофилических состояний у обследованных пациенток из группы артериальных была выявлена очень высокая частота как генетических, так и приобретенных тромбофилий (рис. 2):

- В 88,2% случаев обнаружены различные формы тромбофилии.
- Мультигенная тромбофилия обнаружена у 84,3% пациенток (включая одну или несколько гомозиготных форм у каждой больной).
- В 76,5% случаев выявлены мультигенные дефекты фибринолиза.

Таблица 3

Структура акушерских осложнений в анамнезе у пациенток с артериальными тромбозами

Анализируемый показатель	Пациентки с артериальными тромбозами (n=59), n (%)	Контрольная группа, (n=60), n (%)
Первородящие	28 (47,5 %)	34 (56,7 %)
Повторнобеременные	36 (61 %)	31 (51,7 %)
Повторнородящие	31 (52,5 %)	26 (43,3 %)
Кесарево сечение в анамнезе**	11 (35,5 %)	5 (19,2 %)
Экстренное родоразрешение в связи с критическим состоянием матери и/или плода**	3 (9,7 %)	2 (7,7 %)
ПОНРП**	1 (3,2 %)	1 (3,8 %)
Антенатальная гибель плода**	3 (9,7 %)	0
Среднетяжелый гестоз**	3 (9,7 %)	0
Гестоз тяжелой степени, преэклампсия**	5 (16,1 %)†	0
Акушерские кровотечения**	3 (9,7 %)	2 (7,7 %)
ФПН**	2 (6,4 %)	2 (7,7 %)
Синдром потери плода*	12 (33,3 %)§	0
Бесплодие	5 (8,5 %)	3 (5 %)
Любые акушерские осложнения в анамнезе*	25 (69,4 %)§	11 (18,3 %)
Сосудистые акушерские осложнения в анамнезе (ПОНРП, гестозы, ФПН, СЗРП, антенатальная гибель плода)**	12 (38,7 %)†	3 (11,5 %)

* — среди повторнобеременных; ** — среди повторнородящих; † — $p < 0,05$; § — $p < 0,001$

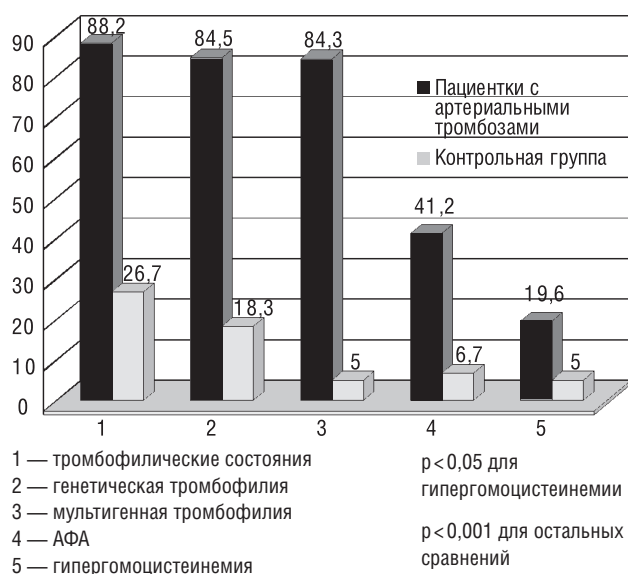


Рис. 2. Частота генетических форм тромбофилии и АФС у пациенток с тромбозами.

- В 41,2% случаев обнаружены антифосфолипидные антитела.
- У 19,6% пациенток выявлена гипергомоцистеинемия.

Спектр выявленных генетических форм тромбофилии и АФА представлен в таблицах 4 и 5.

При сравнении частоты и спектра генетических форм тромбофилии в группе пациенток с артериальными тромбозами и в контрольной группе обращает на себя внимание высокое достоверные статистические различия практически для всех проанализированных параметров, включая мутации FV Leiden, протромбина и MTHFR C677T, все полиморфизмы генов, регулирующих систему фибринолиза, большинство генов тромбоцитарных рецепторов и генов, регулирующих ренин-ангиотензиновую систему.

В обеих группах у пациенток с артериальными тромбозами в анамнезе произошло по одному случаю повторных инсультов. В проспективной

Таблица 4

Структура генетической тромбофилии у пациенток с артериальными тромботическими осложнениями

Генетическая тромбофилия/полиморфизм		Артериальные тромбозы (n=51), n (%)	Контрольная группа (n=60), n (%)
FV Leiden	(+/+)	2 (3,9 %)	0
	(+/-)**	11 (21,6 %)	1 (1,7 %)
Протромбин G20210A	(+/+)	1 (1,9 %)	0
	(+/-)**	6 (11,7 %)	0
MTHFR C677T	(+/+)*	15 (29,4 %)	2 (3,3 %)
	(+/-)**	17 (33,3 %)	5 (8,3 %)
PAI-1 675 4G/5G	(+/+)*	25 (49 %)	2 (3,3 %)
	(+/-)**	14 (27,4 %)	4 (6,7 %)
Фибриноген -455G/A	(+/+)*	18 (35,3 %)	0
	(+/-)*	21 (41,2 %)	2 (3,3 %)
t-PA I/D	(+/+)*	12 (23,5 %)	1 (1,7 %)
	(+/-)*	25 (49 %)	2 (3,3 %)
Фактор XIII 163G/T	(+/+)	4 (7,8 %)	0
	(+/-)**	11 (21,6 %)	1 (1,7 %)
Фактор Хагемана 46C/T	(+/+)**	6 (11,7 %)	0
	(+/-)*	20 (39,2 %)	1 (1,7 %)
GpIa 807C/T	(+/+)**	5 (9,8 %)	0
	(+/-)**	7 (13,7 %)	1 (1,7 %)
GpIIIa 1565T/C	(+/+)	2 (3,9 %)	0
	(+/-)**	15 (29,4%)	4 (6,7%)
GpIba 434C/T	(+/+)	0	0
	(+/-)*	14 (27,5%)	0
H1/H2 P2Y12 к АДФ	(+/+)	0	0
	(+/-)	2 (3,9 %)	0
АПФ I/D	(+/+)**	5 (9,8 %)	0
	(+/-)**	8 (15,7 %)	0
Рецептор к ангиотензину II 1-го типа 1166A/C	(+/+)	5 (9,8 %)	1 (1,7 %)
	(+/-)**	8 (15,7 %)	0
Ангиотензиноген 704T/C	(+/+)	2 (3,9 %)	0
	(+/-)*	10 (19,6 %)	0

(+/+) — гомозиготная форма; (+/-) — гетерозиготная форма; * — p < 0,001; ** — p < 0,05

Таблица 5

Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с артериальными тромботическими осложнениями

Маркер АФС	Пациентки с артериальными тромбозами (n=51), n (%)	Контрольная группа (n=60), n (%)
Волчаночный антикоагулянт	10 (19,6 %)**	1 (1,7 %)
АФА(норма до 10 Ед/мл)	10 (19,6 %)**	3 (5 %)
Анти-β2-гликопротеин I (норма до 10 Ед/мл)	12 (23,5 %)*	0
Анти-аннексин V (норма до 5 Ед/мл)	9 (17,6 %)**	0
Анти-протромбин (норма до 10 Ед/мл)	3 (5,9 %)	0
Первичный АФС	18 (35,3 %)*	4 (6,7 %)
Вторичный АФС	3 (5,9 %)	0
Всего	21 (41,2 %)*	4 (6,7 %)

*p<0,001; **p<0,05

группе рецидив ОНМК произошел на фоне отмены НМГ и начала приема метипреда на сроке 20 недель беременности, а в группе II повторный ишемический инсульт случился у пациентки до назначения НМГ.

Подавляющее большинство пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Абсолютным показанием к оперативному родоразрешению служило перенесенное ОНМК. Исключение составили две пациентки, которые вызвали врача, находясь уже в активной фазе родов. С учетом благоприятной акушерской ситуации, активной родовой деятельности, роды было решено закончить через естественные родовые пути. Еще у одной женщины с тяжелым течением СКВ, вторичным АФС и антенатальной гибелью плода на сроке 31 неделя были проведены индуцированные роды. В подгруппе II достоверно чаще возникала необходимость в экстренном родоразрешении (n=4, 25,3%), что было связано с тяжелым гестозом у одной женщины, с тяжестью состояния у пациентки с повторным инсультом, с прогрессирующей хронической гипоксией плода в одном случае и с критическим состоянием кровотока у плода у четвертой пациентки.

При анализе течения и исходов беременности у пациенток, перенесших ишемический инсульт, обращает на себя внимание высокая частота гестозов (40% в подгруппе I и 41,2% в подгруппе II по сравнению с 8,3% в контрольной группе; p<0,05) (табл. 6), что может быть обусловлено наличием фоновых факторов риска развития этого осложнения беременности, включая гипертоническую болезнь, метаболический синдром, полиморфизмы генов, регулирующих РААС, полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов. Однако в подгруппе II гестоз дебютировал со статистически значимо более ранних сроков (27,2±3,6 недель; p<0,05 по сравнению с подгруппой I и контрольной группой) и протекал более тяжело. В подгруппе II были зарегистрирова-

ны два случая преэклампсии (11,7%), тогда как в подгруппе I, где профилактическая терапия проводилась с ранних сроков беременности, тяжелых гестозов не наблюдалось (p<0,05).

В подгруппе II была зарегистрирована более высокая частота выраженных НМПК (11,7%, p<0,05 по сравнению с контролем и с подгруппой I), причем у одной пациентки с тяжелым течением СКВ, преэклампсией и критическим состоянием плодово-плацентарного кровотока на сроке 30 недель произошла антенатальная гибель плода. Кроме того, в подгруппе II обращает на себя внимание очень высокая частота развития СЗРП (47% по сравнению с 15% в подгруппе I и 3,3% в контрольной группе, p<0,05) и формирование этого осложнения в более ранние сроки беременности (p<0,05).

У пациенток с артериальными тромбозами в анамнезе произошел один случай антенатальной гибели плода на сроке 30 недель у пациентки с тяжелым течением СКВ, вторичным АФС, артериальной гипертензией и декомпенсированной ФПН. При анализе перинатальных исходов у пациенток с артериальными тромботическими осложнениями в анамнезе была выявлена статистически значимо более высокая частота гипоксическо-ишемических поражений ЦНС, последствий хронической внутриутробной гипоксии и синдрома дезадаптации у новорожденных (75%) в подгруппе II по сравнению с подгруппой I (25%) и контрольной группой (6,7%) (p<0,05), что вызвало необходимость в переводе ряда детей из подгруппы II в специализированный стационар для выхаживания новорожденных (25%, p<0,05).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что раннее начало терапии НМГ в подгруппе I позволило достоверно улучшить перинатальные исходы и со статистической точки зрения сравнить их с перинатальными исходами у пациенток из контрольной группы с физиологическим течением беременности.

Таблица 6

Анализ течения и исходов беременности у пациенток с артериальными тромботическими осложнениями в анамнезе

Анализируемый показатель	Подгруппа I (n=20)	Подгруппа II (n=17)	Контрольная группа (n=60)
Рецидивы тромбозов, n (%)	1 (5 %)	1 (5,9 %)	—
Летальный исход, n (%)	0	0	0
Кесарево сечение, n (%)**	19 (95 %)	15 (88,2 %)	11 (18,3 %)
Экстренное кесарево сечение в связи с критическим состоянием матери/плода, n (%)*	0	4 (23,5 %)	2 (3,3 %)
Досрочное родоразрешение, n (%)*	0	4 (23,5 %)	0
Гестоз, n (%)**	8 (40 %)	7 (41,2 %)	5 (8,3 %)
Легкий, n (%)**	6 (30 %)	4 (23,5 %)	5 (8,3 %)
Тяжелый, n (%)*	0	2 (11,7 %)	0
Срок начала гестоза (нед.), среднее $\pm$ CO***	34,6 $\pm$ 3,02	27,2 $\pm$ 3,6	36,7 $\pm$ 2,31
Критические нарушения НМПК, n (%)*	1 (5 %)	2 (11,7 %)	0
Срок выявления НМПК (нед.), среднее $\pm$ CO*	35,6 $\pm$ 1,4	33,4 $\pm$ 4,5	36,2 $\pm$ 2,85
СЗРП, n (%)*	3 (15 %)	8 (47 %)	2 (3,3 %)
Срок выявления СЗРП (нед.), среднее $\pm$ CO*	34,5 $\pm$ 2,08	31 $\pm$ 4	35 $\pm$ 2,24
Аntenатальная гибель плода, n (%)	0	1 (5,9 %)	0
Масса при рождении (г), среднее $\pm$ CO*	3313 ($\pm$ 384,5)	2910,3 ($\pm$ 774,7)	3430 ($\pm$ 753,2)
Оценка по шкале Апгар (через 1 минуту), n (%):			
5 и менее баллов*	0	2 (12,5 %)	0
Оценка по шкале Апгар (через 5 минут), n (%):			
8–10 баллов*	18 (90 %)	12 (75 %)	58 (96,7 %)
Гипоксическо-ишемические поражения ЦНС, синдром дезадаптации, n (%)*	5 (25 %)	12 (75 %)	4 (6,7 %)
Перевод в специализированный стационар для выхаживания новорожденных, n (%)*	0	4 (25 %)	0
* — $p < 0,05$ при сравнении подгруппы II с подгруппой I, подгруппа II и контрольная группа между собой не различаются; ** — $p < 0,05$ при сравнении подгруппы I и подгруппы II и с контрольной группой, подгруппа I и подгруппа II между собой не различаются; *** $p < 0,05$ при сравнении между всеми группами			

Проведенный анализ показал, что беременность, осложненная артериальным тромбозом, представляет крайне высокий риск для жизни и здоровья матери и плода. В группе пациенток с артериальными тромбозами один летальный исход произошел у повторнородящей пациентки 35 лет с тяжелым гестозом на фоне гипертонической болезни и метаболического синдрома. В анамнезе обращает на себя внимание ПОНРП с массивным кровотечением во время предыдущей беременности на сроке 20 недель. На 33-й неделе настоящей беременности у пациентки случилось ОНМК. Женщина умерла на 14-й день после экстренного кесарева сечения. По данным аутопсии бы подтвержден диагноз ишемического инсульта и выявлена массивная ТЭЛА. Среди 17 пациенток, перенесших ишемический инсульт, связанный с беременностью, у одной женщины беременность была прервана в I триместре, у 7 пациенток беременность

протекала на фоне гестоза (43,7%), при этом в 5 случаях имела место преэклампсия (31,2%), у 6 (37,5%) пациенток выявлены признаки ФПН, в том числе среднетяжелая и тяжелая у 4 женщин, у 3 (18,7%) пациенток развились массивные акушерские кровотечения, в 8 случаях потребовалось экстренное оперативное родоразрешение в связи с тяжестью состояния пациенток и/или плода (50%), в 3 случаях произошла антенатальная гибель плода (18,7%).

При оценке безопасности терапии НМГ в группах артериальных тромбозов не было выявлено различий в частоте послеродовых осложнений (послеродовые кровотечения, субинволюция матки, гематометра, гематома послеоперационного шва), в объеме кровопотери при кесаревом сечении, в частоте любых геморрагических осложнений и акушерских кровотечений, в необходимости в гемотрансфузии и частоте тромбоцитопении по сравнению с кон-

трольной группой. Эти данные свидетельствуют о безопасности применения НМГ во время беременности и послеродового периода в изученной популяции больных.

Обсуждение

Выявление генетических и приобретенных форм тромбофилии у большинства пациенток с инсультами (в 88,2% 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 назвать экзаменом, выявляющим все ранее скрытые аномалии гемостаза, которые приводят к возникновению акушерских и/или тромбоэмболических осложнений.

Выявление у большинства пациенток с артериальными тромбозами мультигенных форм тромбофилии (84,3%), в частности множественных дефектов фибринолиза (76,5%), свидетельствует об их важной роли в возникновении тромботических осложнений. В подобных случаях речь может идти об еще мало изученных к настоящему времени ген-генных 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 [7, 20]. В условиях гипифибринолиза (как в результате 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 [22]. Эти механизмы могут объяснять эффективность раннего начала НМГ у пациенток в 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 которых, согласно современным концепциям, закладываются еще на этапе формирования трофобласта и плаценты [34].

Обращает на себя внимание высокая частота тромбоэмболических осложнений в семейном анамнезе и акушерских осложнений в личном анамнезе у пациенток с гестационными тромбозами. Это позволило уже еще до исследования системы гемостаза сделать предположение о наличии тромбофилического состояния. У таких пациенток скрининг на предмет генетических форм тромбофилии и АФС, учитывая повышенный риск тромбоэмболических осложнений, является оправданным и позволяет определить тактику антикоагулянтной терапии во время следующей беременности.

Применение маркеров тромбофилии, прежде всего D-димера, позволило определить наличие тромбофилического состояния, подтвердить диагноз тромбоза, контролировать эффективность терапии и дозу антикоагулянтов. Контроль D-димера у беременных из группы риска по развитию тромбозов позволит заранее прогнозировать вероятность развития осложнений и корректировать антикоагулянтную терапию. Важно отметить, что стандартные общесосудистые показатели коагулограммы по сравнению с D-димером обладают низкой чувствительностью и не отражают в полной мере состояния системы гемостаза.

Выявление тромбофилий не повлияло на ведение пациенток в остром периоде тромбоза, однако позволило дифференцированно подойти к назначению антикоагулянтов для вторичной профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений при планировании будущей беременности. Ранее начало профилактической терапии на основе НМГ под контролем состояния системы гемостаза у пациенток с артериальными тромбозами в анамнезе и тромбофилией позволяет не только обеспечить профилактику рецидивов тромбозов, но и предотвратить тяжелые сосудистые акушерские осложнения

и улучшить перинатальные исходы. Подобная профилактика при условии ее начала на этапе подготовки к беременности или в ранние сроки гестации позволяет добиться практически таких же хороших исходов беременности для матери и плода у женщин с артериальными тромбозами в анамнезе, как и в контрольной группе, при отсутствии увеличения риска развития тромбоцитопении, тяжелых кровотечений, послеродовых осложнений. В то же время начало профилактической терапии в более поздние сроки, хотя, безусловно, и обеспечивает защиту от повторного тромбоза, однако не способно предотвратить возникновение тяжелых акушерских осложнений, что сопровождается угрозой для жизни матери и плода, часто требует досрочного родоразрешения и сопряжено с ухудшением перинатальных исходов. Анализ факторов риска гестационных тромбозов свидетельствует о высоком риске как в III триместре и в послеродовом периоде, так уже и на ранних сроках беременности, что согласуется с последними литературными данными [52]. Эти результаты еще раз подтверждают необходимость раннего начала профилактической терапии у пациенток с артериальными тромбозами в анамнезе при планировании беременности. Эффективность комплексной патогенетической терапии только при условии ее раннего начала может быть связана не только с антитромботическими эффектами, но и с недавно обнаруженной противовоспалительной активностью НМГ и его способностью влиять на процессы имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [39, 38].

Заключение

Ведущую роль в возникновении тромбозомических осложнений во время беременности играют генетические тромбофилии и антифосфолипидный синдром, которые усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию, свойственную беременности. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбозомических осложнений и риска развития тяжелых акушерских осложнений является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС и наличие гипергомоцистеинемии, гомозиготных форм тромбофилии, комбинированных дефектов фибринолиза.

Скрининг на предмет генетических форм тромбофилии у пациенток с венозными тромбозами и акушерскими осложнениями в личном анамнезе 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 низкомолекулярного гепарина, антиагрегантов, антиоксидантов, витаминов группы В, как в фертильном цикле, так и во время гестационного процесса, позволяет предотвратить повторные венозные тромбозомии 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 впоследствии запустят тяжелые сосудистые акушерские осложнения, значительно менее эффективно.

Литература

1. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / Макацария А.Д. [и др.]. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.
2. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / Макацария А.Д. [и др.]. — М.: Триада-Х, 2005. — 216 с.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада Х, 2003. — 904 с.
4. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study / Urbanus R. T. [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8, N 11. — P. 998–1005.
5. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review / Konari I. [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — Vol. 5. — P. 101.
6. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review / Coomarasamy A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101, N 6. — P. 1319–1332.
7. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia / Fabbro D. [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2003. — Vol. 56, N 1. — P. 17–22.
8. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss / Govindaiah V. [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 42, N 4–5. — P. 380–386.
9. Boekholdt S. M., Kramer M. H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2007. — Vol. 33, N 6. — P. 588–596.
10. Brey R. L. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 105–112.
11. Carbillon L. Pregnancy is an essential spontaneous screening stress test for the risk of early stroke in women // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39, N 8. — P. e138.

12. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study / Ray J.G. [et al.] // *Lancet*.— 2005.— Vol. 366 (9499).— P. 1797–1803.
13. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia / Huang T. [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*— 2008.— Vol. 17, N 1.— P. 8–16.
14. Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*— 2010.— Vol. 8, N 12.— P. 1731–1740.
15. Clark P., Greer I.A. Prevention and treatment of arterial thrombosis in pregnancy // *Semin. Thromb. Hemost.*— 2003.— Vol. 29, N 2.— P. 155–164.
16. Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2008.— Vol. 79, N 3.— P. 240–245.
17. Evaluation of antiphospholipid antibodies in young women with ischemic stroke / Cocjocar I.M. [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 45, N 2.— P. 201–204.
18. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke / Szolnoki Z. [et al.] // *J. Neurol.*— 2001.— Vol. 248, N 9.— P. 756–761.
19. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy / Ness R.B. [et al.] // *Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 102, N 6.— P. 1366–13671.
20. Forastiero R., Martinuzzo M. Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome // *Lupus*.— 2008.— Vol. 17, N 10.— P. 872–877.
21. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // *Blood*.— 2005.— Vol. 106, N 2.— P. 401–407.
22. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast / Hills F.A. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.*— 2006.— Vol. 12, N 4.— P. 237–243.
23. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium / James A.H. [et al.] // *Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 106, N 3.— P. 509–516.
24. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives / Pezzini A. [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2007.— Vol. 78, N 3.— P. 271–276.
25. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism / Simioni P. [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.*— 2006.— Vol. 32, N 7.— P. 700–708.
26. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults / Voetsch B. [et al.] // *Thromb. Haemost.*— 2000.— Vol. 83, N 2.— P. 229–233.
27. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism / Coppola A. [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.*— 2009.— Vol. 35, N 7.— P. 683–694.
28. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy / Lamy C. [et al.] // *Neurology*.— 2000.— Vol. 55, N 2.— P. 269–274.
29. Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis.— N.Y.: Elsevier Science, 2002.— 617 p.
30. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women / Mello G. [et al.] // *Hypertension*.— 2005.— Vol. 45, N 1.— P. 86–91.
31. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events / Soriano D. [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*— 2002.— Vol. 81, N 3.— P. 204–207.
32. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years / Lalouschek W. [et al.] // *Stroke*.— 2005.— Vol. 36, N 7.— P. 1405–1409.
33. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke / Coppage K.H. [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*— 2004.— Vol. 190, N 5.— P. 1331–1334.
34. Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2010.— Vol. 40, N 5.— P. 451–464.
35. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke / Martinelli I. [et al.] // *Haematologica*.— 2006.— Vol. 91, N 6.— P. 844–847.
36. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan / Tang C.H. [et al.] // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40, N 4.— P. 1162–1168.
37. Pregnancy and the risk of stroke / Kittner S.J. [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 335, N 11.— P. 768–774.
38. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant / Empson M. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— Vol. 18, N 2.— CD002859.
39. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control / Carlin A.J. [et al.] // *Hum. Reprod.*— 2004.— Vol. 19, N 5.— P. 1211–1214.
40. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? / Ros H.S. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2002.— Vol. 186, N 2.— P. 198–203.
41. Ridker P. M., Vaughan D.E. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333, N 6.— P. 389.
42. Roberts J.M., Cooper D.W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia // *Lancet*.— 2001.— Vol. 357 (9249).— P. 53–56.
43. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review / Sanson B.J. [et al.] // *Thromb. Haemost.*— 1999.— Vol. 81, N 5.— P. 668–672.
44. Segers O., Castoldi E. Factor V Leiden and activated protein C resistance // *Adv. Clin. Chem.*— 2009.— Vol. 49.— P. 121–157.

45. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry / Di Carlo A. [et al.] // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, N 5. — P. 1114–1119.
46. Sibai B. M., Coppage K. H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum // *Clin. Perinatol.* — 2004. — Vol. 31, N 4. — P. 853–868.
47. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause / Berthet K. [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31, N 2. — P. 398–403.
48. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review / Haywood S. [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — Vol. 90, N 4. — P. 402–405.
49. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence / Nicolaidis A. N. [et al.] // *Int. Angiol.* — 2005. — Vol. 24, N 1. — P. 1–26.
50. Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia / Kupferminc M. J. [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31, N 4. — P. 892–895.
51. Treadwell S. D., Thanvi B., Robinson T. G. Stroke in pregnancy and the puerperium // *Postgrad. Med. J.* — 2008. — Vol. 84. — P. 238–245.
52. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy / Bates S. M. [et al.] // *Chest*. — 2008. — Vol. 133, N 6, suppl. — P. 844S–886S.
53. Warkentin T. E. Heparin-induced thrombocytopenia // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 21, N 4. — P. 589–607.
54. Wiebers D. O. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy // *Arch. Neurol.* — 1985. — Vol. 42, N 11. — P. 1106–1113.
55. Witlin A. G., Mattar F., Sibai B. M. Postpartum stroke: a twenty-year experience // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183, N 1. — P. 83–88.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH A HISTORY OF ISCHEMIC STROKE

Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Khizroeva D. K.,
Akinshina S. V.

■ **Summary:** The article discusses the problems of safe management of pregnancy and labor in patients with arterial thrombotic complications in their history (cerebrovascular thrombosis). The questions of preconceptional diagnosis of thrombophilia (genetic and acquired) and permanent antithrombotic therapy.

■ **Key words:** arterial thrombosis; stroke; pregnancy; thrombophilia.

■ Адреса авторов для переписки

Макацария Александр Давидович — член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru

Бицадзе Виктория Омаровна — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru

Хизроева Джамиля Хизриевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru

Акиншина Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru

Makatsariya Alexander Davidovich — MD, PhD Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru

Bitsadze Viktoriya Omarovna — MD, PhD Professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: gemostasis@mail.ru

Khizroeva Dzhamilya Khizrievna — MD, PhD, assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: gemostasis@mail.ru

Akinshina Svetlana Vladimirovna — MD, PhD, assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: gemostasis@mail.ru