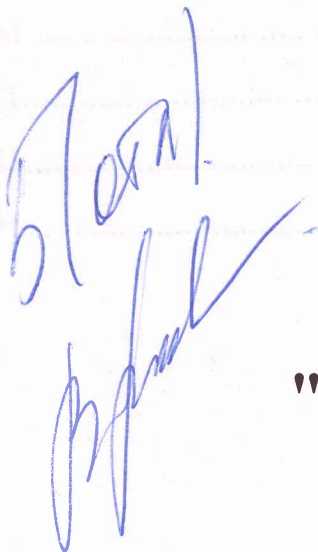


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета



Реферат на тему:
"Тромбофилии в акушерстве"

Заведующий кафедрой: ДМН, Профессор Цхай В.Б.

Выполнила: клинический ординатор кафедры перинатологии, акушерства и
гинекологии лечебного факультета Лысенко Н.С.

Проверил: Ассистент Коновалов В.Н.

Красноярск 2022г

Оглавление

Введение.....	3
Этиология.....	4
Патогенез.....	5
Генетические причины тромбофилии.....	6
Клиника.....	12
Показания к обследованию пациенток.....	13
Диагностика тромбофилий.....	14
Лечение беременных с тромбофилиями.....	15
Заключение.....	18
Литература.....	19

Введение

У женщин с предрасположенностью к тромбозам (с тромбофилией) во время беременности развивается патологическая гиперкоагуляция, что может привести к ранним и поздним репродуктивным потерям. К наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина С, мутация Лейден, наследственная гипергомоцистеинемия и мутации некоторых других факторов свертывания. Кроме того, существует группа тромбофилий, обусловленных гиперагрегацией. В настоящее время наиболее безопасными и эффективными препаратами для профилактики и терапии тромботических осложнений считаются гепарин и его производные. Однако оценить эффективность гепаринов при использовании лишь стандартных методов изучения гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время) и маркеров внутрисосудистой активации свертывания (растворимые фибринмономерные комплексы, D-димер) невозможно в связи с недостаточной их чувствительностью. Одним из новых тестов качественной и количественной оценки коагуляционного состояния плазмы, способным фиксировать даже минимальные сдвиги равновесия свертывающей системы, считается исследование тромбодинамики.

Изменения со стороны системы гемостаза возникают при самых различных физиологических и патологических состояниях.

Такой физиологический для организма женщины процесс как беременность сопровождается смещением баланса гемостаза в сторону гиперкоагуляции, которая считается естественной реакцией организма на ожидаемую физиологическую кровопотерю во время родов и в послеродовом периоде. Это проявляется активацией свертывания, главным образом за счет повышения уровня факторов свертывания, снижением активности протеина S и одновременно уменьшением активности фибринолиза, за счет значительного повышения ингибитора активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1 и PAI2).

Тромбофилия — это наследственная или приобретенная предрасположенность к тромбозам. Следует отметить, что тромбофилия — это только

предрасположенность, но не заболевание как таковое. Обычно клиническую значимость тромбофилия приобретает при наличии факторов риска (онкологические заболевания, прием пероральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и др.).

Принято выделять наследственную и приобретенную тромбофилию. Наиболее частая форма приобретенной тромбофилии — антифосфолипидный синдром. Причиной еще одной формы приобретенной тромбофилии может быть ВИЧ. В этом случае развитию тромбозов способствует как само заболевание (ВИЧ-инфекция), так и противовирусная фармакотерапия. При наследственной тромбофилии предрасположенность к формированию тромбов обусловлена генетическими мутациями.

Носительство полиморфизмов генов тромбофилии способно усилить гиперкоагуляцию во время беременности и стать причиной осложнений. Тромбофилия, согласно литературным данным, имеет высокую степень корреляции с осложнениями беременности: спонтанные аборт, привычное невынашивание, отслойка плаценты, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия.

Этиология

Тромбофилия — это наследственная или приобретенная предрасположенность к тромбозам. Следует отметить, что тромбофилия — это только предрасположенность, но не заболевание как таковое. Обычно клиническую значимость тромбофилия приобретает при наличии факторов риска (онкологические заболевания, прием пероральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и др.). Принято выделять наследственную и приобретенную тромбофилию. Наиболее частая форма приобретенной тромбофилии — антифосфолипидный синдром. Причиной еще одной формы приобретенной тромбофилии может быть ВИЧ. В этом случае развитию тромбозов способствует как само заболевание (ВИЧ-инфекция), так и противовирусная фармакотерапия. При наследственной тромбофилии предрасположенность к формированию тромбов обусловлена генетическими мутациями.

Патогенез

Имплантация плодного яйца, инвазия трофобласта (поверхностный слой клеток бластоцисты) и плацентация — основные этапы, которые претерпевает материнский организм в I и начале II триместра беременности. Эмбрион, имплантируясь, «прорывается» через эпителиальный слой эндометрия матки, повреждая при этом эндотелий, гладкомышечный слой сосудов матери, а также изменяет кровоток. Материнский организм вынужден адаптироваться путем различных перестроек, в первую очередь, в эндокринной системе и в системе комплемента. Меняется сосудистый тонус путем изменения секреции вазодилататоров и вазоконстрикторов (простагландин/ тромбоксан), система гемостаза. Так, например, активированный протеин С помимо антикоагулянтного действия облегчает инвазию трофобласта, поскольку обладает цитопротективными свойствами. Умеренный гипофибринолиз при физиологически протекающей беременности необходим для предотвращения геморрагий во время инвазии трофобласта. Следовательно, экстра- и интраваскулярное отложение фибрина являются частью физиологического процесса. Это объясняет повышенную секрецию эндометрием PAI-1, тканевого фактора и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов. По данным исследования T. Asahina и соавт., достаточный уровень материнского фактора XIII необходим для формирования цитотрофобластического щита, играющего важную роль для адекватной инвазии трофобласта.

Очевидно, что наличие тромбофилии может приводить как к тромботическим нарушениям, так и изменениям инвазии трофобласта. Например, носительство полиморфизма гена PAI-1 4G/4G в условиях физиологического (гестационного) гипофибринолиза приводит к чрезмерной депозиции фибрина и, как следствие, к нарушению имплантации плодного яйца. Дефицит протеина С и/или протеина S снижает цитопротективное воздействие путем усиления апоптоза клеток трофобласта, что также приводит к дефекту имплантации. Таким образом, генетическая тромбофилия в I триместре обуславливает дефект глубины инвазии трофобласта, что в дальнейшем приводит к эндотелиопатии и клинически может проявляться преэклампсией. На более поздних сроках беременности тромбофилия

вызывает тромбозы микроциркуляторного русла плаценты и нередко — тромбозы сосудов пуповины. Клинически это проявляется поздними репродуктивными потерями: первичная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, синдром задержки развития плода.

Генетические причины тромбофилии

Врожденными причинами повышенного тромбообразования могут быть как дефицит в крови естественных антикоагулянтов или недостаточность фибринолитических факторов, так и избыточный уровень прокоагулянтных факторов.

Антитромбин III — это гликопротеид, относящийся к группе ингибиторов сериновых протеаз. Антитромбин III синтезируется клетками печени, а его активация происходит без участия витамина К в отличие от активации протеина С.

Антитромбин III несет на себе две ключевые функции. В первую очередь, это инактивация тромбина, факторов свертывания IXa, Xa, XIa и XII. Следует отметить, что гепарин способен изменять пространственную форму молекулы антитромбина III, увеличивая тем самым активность последнего в сотни раз.

Вторая функция вытекает из первой. Поскольку тромбин и фактор Xa относятся к активаторам ответа острой фазы воспаления, активированный антитромбин III является также противовоспалительным агентом. В частности, тромбин индуцирует высвобождение интерлейкинов (IL-6 и IL-8) из эндотелиальных клеток и моноцитов. Xa-фактор взаимодействует с эндотелиальными клетками и стимулирует высвобождение цитокинов. Таким образом, активированный антитромбин III является также противовоспалительным агентом.

Дефицит антитромбина III может быть наследственным и приобретенным.

Различают два типа наследственного дефицита антитромбина: I типа (количественный) и II типа (качественный). В первом случае это полное отсутствие антитромбина III. В популяции встречается только в гетерозиготном состоянии, поскольку носительство дефицита I типа в гомозиготном состоянии приводит к смерти на этапе внутриутробного развития.

Дефицит антитромбина II типа — это продукция дефектного (вариантного) и,

как следствие, функционально неполноценного белка. Нарушение может быть на активном участке молекулы антитромбина, на гепаринсвязывающем участке и на обоих участках как результат плейотропного действия гена.

Наследственный дефицит антитромбина III ассоциируется с ВТО и потерей плода. Исследование Р. Попсзай и соавт. демонстрирует высокий риск невынашивания беременности и возникновение ВТО у пациенток с различными типами дефицита антитромбина III. Однако при условии адекватной тромбопрофилактики в пренатальный период и введении концентрата антитромбина III в интранатальный период возможны благоприятные исходы. Это подтверждено исследованием К. Вратхам и соавт., в котором 17 (94 %) из 18 беременностей у 11 женщин с наследственным дефицитом антитромбина III закончились рождением здоровых детей.

Отдельного внимания заслуживает наследственный дефицит протеинов С и S. В норме в плазме протеин S присутствует в двух видах: функционально активная форма (свободный протеин S) и в комплексе с компонентом C4b комплемента (неактивная форма). Свободный и связанный протеин S находятся в постоянном равновесии.

В исследовании Р.С. Сомп и соавт. в 1986 г. путем иммуноэлектрофореза было установлено, что во время физиологически протекающей беременности уровень свободного (активного) протеина S снижается. В дальнейшем это было подтверждено исследованием А. Васаран и соавт. в 2014 г., в котором отмечалось, что снижение протеина S начинается уже в I триместре беременности, достигает своего минимального значения во II триместре, а в III — выходит на плато. При этом уровень протеина S остается ниже, чем у небеременных женщин.

Наиболее вероятной причиной такой вариабельности изменений является физиологическое увеличение C4b-компонента комплемента во время беременности и смещение равновесия в сторону связанного (неактивного) протеина S.

Наследственный дефицит протеина S существенно усугубляет физиологический, что повышает риск развития осложнений беременности, в т. ч. «застывшей» беременности [59]. В исследовании Y. Ebina и соавт. низкий уровень свободного протеина S на ранних сроках беременности оказался независимым

фактором риска развития артериальной гипертензии в III триместре или преэклампсии.

Протеин С — это витамин-К-зависимая протеаза, синтезируемая гепатоцитами в неактивной форме. Для его активации необходима связь с комплексом тромбин + тромбомодулин на поверхности эндотелия. Далее протеин С вступает во взаимодействие с протеином S и становится активной протеазой. Активированный протеин С выполняет функции антикоагулянта путем разрушения факторов Va, VIIIa и активатора фибринолиза. Это приводит к стимуляции выделения тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Уровень протеина С в плазме остается неизменным на протяжении всего периода беременности. При его снижении и/или наличии эпизодов тромбозов в анамнезе наиболее вероятен наследственный дефицит протеина С. Наследование дефицита протеина С происходит по аутосомнодоминантному типу. Встречается крайне редко, манифестирует в младенческом возрасте в виде спонтанного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), массивных тромбозов, нередко заканчивающихся фатально. Беременность при таких генетических нарушениях наступает крайне редко. По данным исследования N. Folkeringa и соавт., дефицит физиологических антикоагулянтов, в т. ч. протеина С, связан с высоким риском потери плода и требует антикоагулянтной терапии во время всего периода беременности.

Дисфибриногемия (ДФГ) — это редкое нарушение свертывания, которое может стать причиной тромбофилии, а следовательно, приводить к 414 осложнениям во время беременности. ДФГ обусловлена синтезом аномальной молекулы фибриногена (фактора F1) наследственного или приобретенного генеза. Дефект молекулы фибриногена может быть в белковой или углеводной его части. Клинические проявления ДФГ разнообразны по своему характеру и интенсивности.

Геморрагический синдром, тромбозы и их сочетание при ДФГ могут протекать бессимптомно или малосимптомно, и лишь у редкой когорты пациентов отмечается манифестный характер течения. Биохимическое изменение аномального фибриногена, связанное с нарушением его чувствительности к плазмину, наиболее часто сопровождается тромботическими осложнениями.

Замена треонина на аланин в локусе 312 аминокислотной последовательности молекулы фибриногена Аа (FGA Thr312Ala) приводит к резистентности фибрина к плазмину, а значит, и к фибринолизу.

Роль ДФГ в патологии беременности была наглядно продемонстрирована в клиническом наблюдении пациентки с гомозиготной мутацией FGA Thr312Ala, имевшей 7 выкидышей в анамнезе. В связи с выраженной гиперкоагуляцией пациентке проводилась терапия нефракционированным гепарином. Несмотря на проводимое лечение, беременность так и не наступила.

Динамика факторов свертывания XII, XIII во время беременности. В исследовании P.V. Szecsi и соавт. было установлено, что во время физиологически протекающей беременности коагуляционные факторы II, X, XI остаются в пределах референсных значений для небеременных женщин вплоть до родов и в послеродовой период. Примерно так же обстоит дело и с фактором V, однако он повышается на 2-й день после родов. Фактор VII нарастает с первых недель гестации и до 29–34 нед. В дальнейшем уровень этого фактора остается стабильным, включая ранний послеродовой период. К 13–20 нед. в 50 % случаев отмечалось повышение концентрации VIII фактора свертывания. К моменту родов и в первые 2 дня послеродового периода концентрация его была в 3 раза выше верхней границы нормы. Фактор IX также имел тенденцию к увеличению, однако менее выраженно, чем у фактора VIII. Уровень фактора Хагемана (XII) незначительно повышался в начале беременности и оставался на том же уровне на всем ее протяжении.

Фактор XII (Хагемана, контактный) — это сериновая протеаза с молекулярной массой 80 кДа, состоящая из тяжелых и легких цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. Его активная форма XIIa является главным компонентом контактной активации свертывания, фибринолиза и ангиогенеза. В лабораторных условиях запуск свертывания происходит на некоторых отрицательно заряженных поверхностях, например на каолине. Фактор XIIa активировывает XI, XIa и IX, образующий с фактором VIIIa тенназный комплекс (название комплекса происходит от англ. ten — десять), который, в свою очередь, активировывает фактор X. С этого момента коагуляционный каскад происходит по своему обычному пути.

Способность фактора XII активировывать фибринолитическую систему

объясняется особенностью пространственного строения его молекулы. По своей структуре фактор XII гомологичен тканевому активатору плазминогена (t-PA). Эта особенность позволяет ему трансформировать плазминоген в плазмин. Следует отметить, что скорость активации плазминогена XIIIa-фактором в сравнении с эквимольным количеством t-PA в 10 раз ниже, но его молярная концентрация в циркулирующей крови в 5000 раз выше.

Таким образом, значение прямой активации плазминогена фактором XII может быть велико. Подтверждением этому служит тот факт, что в 1968 г. Джон Хагеман, у которого был наследственный дефицит данного фактора, умер отнюдь не от кровотечения, а от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после длительной гиподинамии из-за перелома бедра. Вероятно, вклад фактора XII в процесс фибринолиза гораздо больше, чем в процесс тромбообразования.

В исследовании А.П. Момота и соавт. при физиологически протекающей беременности время XIIIa-зависимого фибринолиза прогрессивно увеличивалось, начиная с ранних сроков гестации. Это свидетельствует об угнетении фибринолитической активности плазмы во время беременности. Отмечено, что дефицит фактора XII в редких случаях связан с циркуляцией в плазме антифосфолипидных антител. Это объясняется тем, что при антифосфолипидном синдроме в плазме присутствуют антитела не только к фосфолипидам, но и к фосфолипид-протеиновым комплексам (прекалликреин, факторы XI и XII).

Учитывая непосредственное участие фактора Хагемана в процессе фибринолиза, его дефицит может быть одним из значимых звеньев патогенеза привычного невынашивания. Коагуляционный фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, фактор Лаки—Лорана) — один из последних открытых факторов, участвующих в образовании фибринового сгустка. В крови фибринстабилизирующий фактор находится в неактивной форме, однако в процессе коагуляции он активируется тромбином. В виде профермента он является гетеротетрамером, состоящим из двух субъединиц А и двух субъединиц В. После активации каталитической способностью обладают только субъединицы А.

Ключевая функция данного фактора — стабилизация фибринового сгустка и его защита от действия фибринолитической системы. Неслучайно дефицит

потенциально активной А-субъединицы фибринстабилизирующего фактора вызывает тяжелый геморрагический синдром. Типичным симптомом дефицита фактора XIII является кровотечение из пупочной культи в первые несколько дней жизни. Кроме того, характерны подкожное, внутримышечное, внутричерепное кровоизлияния у младенцев в первые месяцы жизни. Мутация Val34Leu фактора XIII приводит к структурному изменению фибринового сгустка. В результате нити фибрина очень тонкие, а поры между ними очень маленькие, что затрудняет проникновение факторов фибринолитической системы в сгусток.

Носительство одной гомозиготной мутации FXIII Val34Leu не имеет большого значения во время беременности. Однако носительство комбинации гомозиготных мутаций FXIII Val34Leu и PAI-1 4G/4G считается фактором высокого риска прерывания беременности на малом сроке, поскольку два этих полиморфизма приводят к синергичному блокированию фибринолитической системы.

В настоящее время исследований, посвященных влиянию тромбофилии на течение беременности, огромное количество. Это указывает на актуальность проблемы, решение которой позволит избежать множества осложнений в акушерстве и репродуктологии. Тем не менее все же существует множество «белых пятен». Во-первых, нельзя отвергать тот факт, что женщины с неблагоприятными исходами беременности потенциально могут быть носительницами генов тромбофилии. Однако, какие именно тромбофилии причастны к тем или иным осложнениям, остается неясным. Во-вторых, неизвестен вклад гемостаза плода в свертывающую систему матери. И наконец, в-третьих, во многих исследованиях в критериях включения не учтена сопутствующая патология: гинекологические нарушения, наследственность, гормональный статус, причем не только репродуктивной системы, но и функция щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарной системы и т. д.

Проблемы бесплодия и невынашивания требуют проведения крупных рандомизированных исследований с участием врачей разных специальностей, разработки четких международных определений, использования единого протокола коагулологических исследований и, как итог, формирования клинических рекомендаций.

Клиника

Клиническими проявлениями тромбофилии служат тромботические осложнения или акушерские потери, о чем имеются соответствующие публикации в медицинской литературе [1, 3, 11]. Этим тромбофилия отличается от простого полиморфизма генов, число различных комбинаций которых превышает 1,5 млн. Поэтому полиморфизм генов фибриногена, фактора VIII (FVIII), фактора XIII (FXIII) и др. следует считать простым полиморфизмом генов, поскольку к настоящему времени не доказана их связь с клинической патологией.

К врожденным тромбофилиям относятся следующие состояния:

- дефицит содержания белков-антикоагулянтов: антитромбина III (АТ III) ниже 70% (по активности), протеина С (ПС) ниже 65%, протеина S (ПIS) ниже 55%;
- полиморфизм генов FV Лейден - гомо- (А/А) или гетерозиготное носительство (А/Г);
- полиморфизм гена протромбина FII G20210А - гомо- (А/А) или гетерозиготное носительство (А/Г);
- полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) C677Т - гомо- (Т/Т) или гетерозиготное носительство (С/Т);
- полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена I типа (plasminogen activator inhibitor - PAI-I) - гомо- (4G/4G) или гетерозиготное носительство (4G/5G);
- антифосфолипидный синдром (АФС), диагностированный согласно современным диагностическим критериям 2006 г.;
- гипергомоцистеинемия - содержание гомоцистеина в плазме крови натошак более 15 ммоль/л.

АФС может быть диагностирован в случае, если имеются 1 клинический и 1 лабораторный критерии.

Клинические критерии:

1. Артериальный или венозный тромбоз без воспаления сосудистой стенки.
2. Патология беременности:
 - а) одна гибель плода после 10 нед беременности и более;
 - б) эклампсия, гестоз или фетоплацентарная недостаточность в сроке менее 34 нед беременности;

в) 3 самопроизвольных аборта и более в сроки менее 10 нед беременности без анатомических, гормональных, хромосомных нарушений.

Лабораторные критерии:

1. Дважды положительный тест на волчаночный антикоагулянт с интервалом 12 нед;
2. Антикардиолипиновые антитела в высоких титрах (более 40 ед.), определенные методом ELISA с интервалом 12 нед;
3. Наличие антител к β -2-гликопротеину-I.

Следует помнить, что АФС не должен диагностироваться в тех случаях, когда временной интервал между клиническими и лабораторными проявлениями составляет менее 12 нед и более 5 лет, а поверхностные венозные тромбозы не включаются в критерии диагностики АФС.

Показания к обследованию пациенток

Обследование пациенткам назначается при возникновении идиопатических тромбозов, инсультов, инфарктов, наличии выкидыша, тяжелого гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных родов в сроках до 34 нед гестации, синдрома задержки роста плода в анамнезе, тромбозов на фоне приема пероральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии (ЗГТ). На основании 3-летнего опыта Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (проведено наблюдение 570 беременных с тромбофилией, в основном обусловленной сочетанием гетерозиготного носительства генов МТГФР и PAI-I), можно считать, что целесообразно обследование для выявления тромбофилии при осложненном течении настоящей беременности даже в отсутствие акушерских осложнений в анамнезе, что позволяет обосновать лечение антикоагулянтами и предупредить прогрессирование осложнений.

Нормальными состояниями считаются активность АТIII 70% и выше, протеина С — 65% и выше, протеина S — 55% и выше; FV Лейден — G/G, протромбин FII G20210A — G/G, МТГФР C677T — C/C, PAI-I — 5G/5G, содержание гомоцистеина в плазме крови натошак ниже 15 ммоль/л. Вероятно также, что к тромбофилиям следует относить полиморфизм гена

ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin converting enzyme — ACE I/D) и полиморфизм эндотелиального рецептора протеина С (endothelial receptor of protein С — ERPC), связанных соответственно с рецидивами тяжелого гестоза и повторных выкидышей раннего срока беременности.

Диагностика тромбофилий

Пациенткам группы риска — при наличии в анамнезе идиопатических, или связанных с беременностью, или с приемом пероральных контрацептивов тромбозов, инфарктов, инсультов, при акушерских потерях, тяжелом гестозе, отслойке нормально расположенной плаценты в анамнезе, неудачах при применении экстракорпорального оплодотворения и пересадки эмбрионов — назначается обследование. Желательно получить информацию максимально рано, чтобы принять решение для назначения лечения: при пренатальном обследовании, обследовании в I триместре беременности, при возникновении осложнения во время настоящей беременности.

Обследование на тромбофилию включает:

- определение процента активности белков-антикоагулянтов: АТ III, РС, PS;
- исследование полиморфизма генов: FV Лейден, FIIIG20210A, МТГФРС677Т, PAI-I;
- определение содержания гомоцистеина натощак;
- исследование волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипинам и антител к $\beta 2$ -гликопротеину I.

Забор крови для генетических исследований и определения гомоцистеина проводится в пробирку с этилендиаминуксусной кислотой; для определения волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипинам и $\beta 2$ -гликопротеина-I в пробирку с цитратом (например, моновет-S). На фоне применения гепарина результаты тестов могут искажаться. В случае выявления одного фактора тромбофилии ставится следующий диагноз, например: тромбофилия — гетерозиготное носительство FIIIG20210A A/G; в случае выявления нескольких факторов тромбофилии ставится диагноз сочетанной тромбофилии с перечислением дефектных факторов, например: сочетанная тромбофилия — гетерозиготное носительство FV Лейден A/G, гомозиготное носительство PAI-I 4G/4G,

гипергомоцистеинемия

Лечение беременных с тромбофилиями

Лечение антикоагулянтами пациенток с дефицитом белков — антикоагулянтов: антитромбина-III, протеина С, протеина S уменьшало риск потери плода.

Пациенток следует делить на две группы:

- имеющих акушерские потери в анамнезе;
- имеющих тромботические осложнения в анамнезе и при настоящей беременности.

Лечение возможно как препаратами нефракционированного гепарина (НФГ), так и низкомолекулярными гепаринами (НМГ): фрагмином, фраксипарином, клексаном. НФГ по сравнению с НМГ оказывают более выраженное антикоагулянтное действие, инактивируя активные молекулы факторов свертывания крови: II, X, IX, XI, XII, снижая количество микровезикул, увеличивая содержание ингибитора тканевого фактора, активизируя фибринолитическую активность, тормозя факторы системы комплемента. Лечение НФГ возможно в виде подкожных инъекций или ингаляций через ультразвуковой ингалятор. Препараты НМГ имеют собственную фармакокинетику и не являются взаимозаменяемыми. Лечение проводится в профилактической дозировке — для НФГ 10 000 или 15 000 ЕД подкожно и, как правило, не требует лабораторного контроля.

При наличии акушерских потерь в анамнезе лечение начинают с ранних сроков гестации для обеспечения адекватной плацентации с 4—5 нед до 34 нед беременности, обычно НФГ подкожно по 5000 ЕД 2 раза в день с интервалом 12 ч. Для исключения гепарининдуцированной тромбоцитопении на 4, 8 и 15-й дни лечения НФГ следует определять число тромбоцитов в клиническом анализе крови. После 34 нед гестации в плаценте наступают естественные инволютивные изменения, и применение гепарина не улучшает исход беременности, теоретически увеличивая риск геморрагических осложнений. В виде ингаляций гепарин применяется в дозировке 500—700 ЕД/кг через 12 ч. При большой массе пациентки (более 90 кг) возможно использование гепарина в той же дозе через 8 ч.

При наличии тромботических осложнений у пациентки с тромбофилией при

настоящей беременности и в анамнезе после лечения у сосудистых хирургов проводится терапия НФГ по 5000 ЕД через 12 или 8 ч без лабораторного контроля. Ввиду роста числа тромботических осложнений у беременных в III триместре и в послеродовом периоде, особенно в первые 4 нед, целесообразно назначение режима 5000 ЕД 3 раза в день. Применение НФГ в суточной дозе до 20 000 ЕД не требует лабораторного контроля. Родоразрешение, операции и пункция перидурального пространства безопасны, если показатели тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени нормальны, а количество тромбоцитов у пациентки соответствует норме.

Если клинико-лабораторное обследование не дает возможности поставить диагноз АФС, но имеется постоянно высокий титр антикардиолипидных антител, антител к анти $\beta 2$ -гликопротеину I, постоянно определяется положительный волчаночный антикоагулянт, показано лечение НФГ в профилактической дозе — по 5000 ЕД подкожно с интервалом 12 ч. При лечении НМГ беременных достижение уровней профилактического лечения (0,3—0,5 ЕД активности анти-Ха-фактора) затруднено ввиду увеличения скорости клубочковой фильтрации и объема распределения по мере прогрессирования беременности, поэтому рекомендованный уровень активности анти-Ха-фактора может быть достигнут только при индивидуальном подборе дозы пациентке. Нередко лечение НМГ не предотвращает развития гипотрофии плода, и применение НФГ является предпочтительным.

Лечение пациенток с тромботическими осложнениями требует минимального перерыва в использовании препаратов на период родоразрешения. При проведении программированных родов и планового кесарева сечения последняя инъекция гепарина проводится накануне вечером, до 15 ч следующего дня проводится родоразрешение и через 3 ч после родов возобновляется гепаринотерапия по 5000 ЕД через 12 ч в течение всего послеродового периода. Назначение полной терапевтической дозы гепарина возможно через сутки после родов и контролируется по уровню активированного частичного тромбопластинового времени для НФГ и уровню анти-Ха-фактора для НМГ. Поскольку при нормально протекающей беременности и ее осложнениях содержание D-димера повышено, этот показатель не может быть использован ни в диагностических целях, ни для

контроля эффективности лечения НМГ.

На фоне профилактического лечения гепарином пациенток с тромбофилией, как правило, не требуется назначения других препаратов, активно действующих на свертывающую систему крови. Назначение прочих лекарственных веществ не противопоказано.

Подобная практика ведения беременных с тромбофилией позволяет добиться благоприятного исхода беременности.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что развитие современной науки, совершенствование лабораторных методов позволили вывести на первый план генетические аспекты возникновения тромботических осложнений как в акушерстве, так и в гинекологии. Это открыло новые возможности для современного выявления, профилактического лечения данных осложнений и существенного снижения заболеваемости и смертности.

Существует уверенность в необходимости обследования на тромбофилии и применения гепаринов при наличии факторов риска развития ВТЭ, однако следует учитывать только клинически значимые состояния, которые встречаются нечасто. Аргументация необходимости выявления наследственных тромбофилий для профилактики других осложнений беременности слабая или отсутствует вовсе. Существует потребность в проведении более качественных, чем имеющиеся в настоящее время, рандомизированных исследований, до появления результатов которых обследование на наличие наследственных тромбофилий с целью профилактики ранних и поздних осложнений беременности должно быть очень сдержанным. Группы, в которых возможно обсуждать целесообразность таких обследований, по-видимому, составляют женщины с привычным невынашиванием, с осложнениями в анамнезе плацентарного характера (задержка внутриутробного роста, антенатальная гибель плода, преэклампсия). Обследования в таких группах на наличие врожденных тромбофилий и профилактика осложнений, возможно, носят больше психологический характер, чем клиническое значение. Обследования на тромбофилии не должны включать обследование на мутации нарушения фолатного цикла, которые встречаются часто.

Литература

1. Научная статья по клинической медицине, автор научной работы — Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С., Климов Ю.В., Альтшулер Б.Ю. "Тромбофилия и беременность" 2017 г.
2. Шабалина Н.А., Зайнулина М.С. Современные подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений при беременности. Журнал акушерства и женских болезней; 60: 3: стр 161—168.
3. Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А. Влияние врожденной тромбофилии на беременность и возможность коррекции // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4
4. В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 536 с.
5. В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. Неразвивающаяся беременность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 176 с.