

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Бабаева Нигяр Наби Кызы

**Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими
инсультами в анамнезе**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Хизроева Джамиля Хизриевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Венозные тромбозы.....	11
1.1.1 Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности	12
1.1.2 Факторы риска венозных тромбозов во время беременности.....	13
1.1.3 Патогенез венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности	21
1.1.4 Тромбофилия и ВТЭ	25
1.1.5 Тромбопрофилактика.....	31
1.1.6 Рекомендации для будущих исследований	35
1.2 Артериальные тромбозы.....	35
1.2.1 Классификация ишемического инсульта.....	35
1.2.2 Тромбофилия и риск артериальных тромбозов	36
1.2.3 Общие рекомендации по ведению женщин, перенесших инсульт, до, во время и после беременности	40
1.2.4 Отдельные рекомендации по вторичной профилактике инсульта во время беременности	43
1.2.5 Рекомендации по ведению пациенток с ишемическим инсультом специфической этиологии во время беременности	54
1.3 COVID-19, тромбоз и беременность	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1 Методы исследования.....	62
2.2 Специфические методы диагностики тромбозов.....	69
2.3 Методология статистического анализа данных исследования.....	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	72

3.1	Анатомическая локализация тромбозов	73
3.2	Акушерский анамнез пациенток с тромбозами и осложнениями беременности в анамнезе.....	75
3.3	Тромбофилия у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе.....	75
3.4	Общая характеристика пациенток с венозными тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе	78
3.5	Общая характеристика пациенток с артериальными тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе	87
3.6	Факторы риска тромбозов	88
3.7	Характеристика женщин с тромбозами во время беременности	92
3.8	Противотромботическая терапия	97
3.8.1	Исходы беременности после начала антикоагулянтной терапии	98
3.9	Характеристика пациенток контрольной группы.....	102
3.10	Результаты сравнительного анализа данных различных групп исследования.....	103
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
	ВЫВОДЫ	131
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вопрос ведения беременности у женщин, перенесших тромбоз, является сложной задачей, так как женщины с предыдущим эпизодом венозных тромбоэмболических (ВТЭ) осложнений имеют в 3-4 раза более высокий риск ВТЭ во время последующих беременностей, чем вне беременности [1]. Образование тромбов является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако во время беременности возможность развития тромбоза значительно повышается. Беременность сама по себе — это физиологическое состояние гиперкоагуляции, вторичное по отношению к повышению концентрации факторов свертывания крови, ингибированию фибринолиза и снижению уровня антикоагулянтов. Физиологическая гиперкоагуляция беременных, которая направлена [2] на предотвращение кровотечения в родах, может быть причиной тромбоза при наличии дополнительных факторов риска, таких как приобретенные или наследственные тромбофилические дефекты. Специфическими факторами риска, связанными с беременностью, являются преэклампсия, эмболия околоплодными водами [3], массивное акушерское кровотечение вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)-синдрома, вспомогательные репродуктивные технологии, особенно при наличии тромбофилии. Для стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода в мире разработаны различные модели/шкалы оценки риска по выявлению женщин с повышенным риском развития ВТЭ, которые позволяют снизить вероятность тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде. Однако, несмотря на разработку и использование различных шкал оценки риска развития ВТЭ у беременных женщин или женщин в послеродовом периоде (в течение 6 недель после родов) и наличие клинических рекомендаций по ведению беременных с тромбозами, ВТЭ остается ведущей причиной материнской смертности даже в экономически высоко развитых странах. Большинство моделей оценки рисков

тромбозов не были подтверждены проспективно в акушерской популяции и, настоящее использование таких моделей основано на экстраполяции небеременных женщин, которые биологически отличаются от беременных женщин. Рекомендации, принятые в отношении небеременных женщин, не всегда подходят беременным. Необходима дальнейшая модификация и дополнение существующих национальных и международных клинических рекомендаций по профилактике ВТЭ осложнений в акушерстве и гинекологии в связи с открывающимися новыми патогенетическими механизмами тромбозов и изучением роли различных приобретенных факторов риска (включая преходящие факторы), сопутствующей патологии, факторов окружающей среды и образа жизни, а также типичных акушерских осложнений.

Степень разработанности темы исследования

Вопрос ведения беременности у женщин, перенесших тромбоз, является сложной задачей, так как женщины с предыдущим эпизодом венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) имеют в 3–4 раза более высокий риск ВТЭО во время последующих беременностей, чем вне беременности. В высокоразвитых странах (США, Великобритания, Германия), одних из немногих стран, которые всесторонне собирают, анализируют и публикуют данные о материнской смертности, ВТЭО были наиболее распространенной прямой причиной материнской смертности на протяжении многих лет. В настоящее время существует ряд моделей оценки риска ВТЭ во время беременности и послеродового периода. Но ни одна из этих моделей не была должным образом валидирована во время беременности, и они имеют ограниченные возможности для выявления лиц, подверженных риску ВТЭ. Существующие шкалы антенатальной и постнатальной оценки риска тромбозов не всегда позволяют точно прогнозировать, у кого из беременных произойдет тромбоз.

Цель и задачи исследования

Совершенствование программы эффективного дородового консультирования женщин с венозными тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе с целью предупреждения рецидивов артериальных и венозных

осложнений и улучшения исходов беременности для матери и плода.

В соответствии с целью исследования в работе поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить гемостазиологические риски тромбоемболических осложнений у женщин с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе в связи с существующими национальными клиническими рекомендациями по профилактике тромбоемболических осложнений во время беременности и послеродовом периоде.

2. Изучить взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител, с венозными тромбозами и ишемическими инсультами у беременных с акушерскими осложнениями в анамнезе.

3. Изучить взаимосвязь генетической тромбофилии с венозными тромбозами и ишемическими инсультами у беременных с акушерскими осложнениями в анамнезе.

4. Изучить взаимосвязь венозных тромбозов и ишемических инсультов с генотипом ингибитора плазминогена 1-го типа и протромбина Thr165Met.

5. Разработать принципы дородового консультирования женщин с венозными тромбозами и инсультами в анамнезе.

6. Оценить эффективность антикоагулянтной терапии у женщин с тромботическими осложнениями в анамнезе для предотвращения повторных тромбозов и акушерских осложнений.

Научная новизна

В работе впервые было проведено фундаментальное исследование роли антифосфолипидных антител (в том числе не относящихся к классическим лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома), и генетической тромбофилии в развитии ишемических инсультов и венозных тромбозов у женщин с осложнениями беременности в анамнезе.

Впервые определены корреляционные связи между тромбофилией низкого тромбогенного риска с инсультами и тромбозами во время беременности.

Впервые оценивались различные стратегии профилактики вторичного

тромбоза, особенно у беременных пациенток с АФС и разработана оптимальная схема профилактики в ситуациях риска для женщин с чисто акушерским АФС, наследственной тромбофилией высокого и низкого риска развития тромбозов.

Впервые в нашей стране применен новый подход к профилактике не только повторных тромбозов во время беременности, но и акушерских осложнений у женщин с тромбозами в анамнезе. Применен индивидуальный подход к ведению беременности и профилактике венозных и артериальных тромбозов, основанный на анамнезе пациентки, факторах риска, сроке беременности, типе/этиологии тромбоза/инсульта, риске рецидива тромботического события, личных целях и предпочтениях женщины, а также способе родоразрешения.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенное нами исследование позволило разработать принципы дородового консультирования и стратегию рационального ведения беременности у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе.

Методология и методы исследования

Определение уровня антифосфолипидных антител, антитромбина, протеина С, протеина S, мутации в гене FV Leiden, мутации в гене протромбина F2 G20210A, гомоцистеина, полиморфизмов в генах PAI-I, F2 Thr165Met, FGB.

Ультрасонографическое исследование, доплерометрия, кардиотокография плода.

Статистическая обработка полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существующие в настоящее время шкалы антенатальной и постнатальной оценки риска венозных тромбозоэмболических осложнений и ишемических инсультов во время беременности, родов и послеродового периода не охватывают всех факторов риска и не в достаточной степени позволяют оценить риски и предотвратить тромбозоэмболизм в акушерской практике.

2. Обследование на тромбофилию во время беременности является обязательным для женщин с личным или семейным тромботическим анамнезом и у женщин с акушерскими осложнениями в анамнезе (потери плода в сроках до 10

недель и более, мертворождение, неонатальная смерть, преждевременные роды, задержка роста плода, маловодие, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормальной расположенной плаценты).

3. С целью улучшения существующих методов вторичной профилактики тромбозов, помимо генетической и приобретенной тромбофилии высокого риска, необходимо изучение и поиск других факторов риска, в частности полиморфизмов генов PAI-I, F2 Thr165Met, FGB I/D как возможных новых кандидатов на факторы риска тромбозов у беременных и родильниц.

4. В дополнение к повышенному риску тромбообразования, женщины с тромбофилией имеют повышенный риск других неблагоприятных исходов для матери и плода, связанных с плохой перфузией плаценты, вторичной по отношению к тромбозу (потери беременности на ранних и на поздних сроках, преэклампсия, задержка роста плода).

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором вследствие критической оценки личного и семейного тромботического и акушерского анамнеза, клинико-инструментального исследования и скрининга на антифосфолипидные антитела и генетическую тромбофилию, свидетельствуют о решении поставленных задач. Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Апробация диссертации состоялась на конференции кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №3 от «5» октября 2022 г. Диссертация рекомендована к защите.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований используются в работе в Медицинском Женском Центре, родильном доме №32 (ГКБ им. С.П. Боткина Филиал №2), в Родильном доме №4 (филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова), перинатальном центре ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова (клинические базы кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета), а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: в выборе темы научной работы, определении цели и задач исследования, разработке дизайна, прохождении этического комитета, в научно-информационном поиске и лечебном процессе пациенток на всех этапах наблюдения. Автор самостоятельно проводил сбор материала, его анализ и статистическую обработку, обобщение полученных данных, формулировку выводов и практических рекомендаций, написание статей и всех глав диссертации. Результаты были представлены автором на российских и международных конгрессах и конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 5 из которых в научных изданиях, индексируемых SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста и состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования и обсуждение результатов), а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 126 библиографических источников отечественных и иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Венозные и артериальные тромбозы, ассоциированные с беременностью, остается одной из основных причин материнской смертности во время беременности в развитых странах, несмотря на применение тромбопрофилактики у женщин повышенного риска. Женщины, которые сталкиваются с тромбозами во время беременности или в послеродовой период, сталкиваются с потенциально опасным для жизни состоянием. А классическая триада Вирхова, которая включает состояние гиперкоагуляции, повреждение сосудов и венозный стаз — все это способствует повышенному риску тромбозов во время беременности.

1.1 Венозные тромбозы

Беременные женщины имеют в 4-5 раз более высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) по сравнению с небеременными женщинами того же возраста с предполагаемой частотой ВТЭ примерно 1-2 на 1000 беременностей. ВТЭ включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Примерно половина эпизодов ВТЭ, связанных с беременностью, происходит во время беременности с более или менее сходным распределением между триместрами, а другая половина — в течение 6-после родов. Как результат, ежедневный абсолютный риск наиболее высок в послеродовом периоде, тогда как антенатальный период длится гораздо дольше, чем послеродовой.

Диагностика и ведение ТГВ и ТЭЛА во время беременности является сложной задачей из-за того, что беременные женщины часто испытывают клинические симптомы, которые могут указывать на ТЭЛА, такие как одышка или тахикардия, которые в то же время могут быть последствиями физиологических изменений, происходящих во время нормальной беременности.

В связи с этим диагноз ВТЭ в клинической практике часто упускается. Кроме того, инструментальные методы исследования для подтверждения диагноза ТЭЛА связаны с радиацией и могут быть вредны как для матери, так и для плода, а лабораторная диагностика с помощью определения Д-димера до недавнего времени не была рекомендована ввиду отсутствия доказательности для тестирования при подозрении на ТЭЛА во время беременности.

В Соединенном Королевстве [4], одной из немногих стран, которые всесторонне собирают, анализируют и публикуют данные о материнской смертности (<http://www.cemdc.org.uk/>), венозные тромбоэмболические осложнения были наиболее распространенной прямой причиной материнской смертности на протяжении многих лет. Венозный тромбоемболизм возникает в результате ТГВ, но многие тромбозы не распознаются до возникновения ВТЭ. ТГВ также ассоциируются со значительным риском рецидива тромбоза, особенно если в основе тромбоза лежит тромбофилия, а проявлением посттромботического синдрома является недостаточность глубоких вен [5].

ВТЭ несет в себе риск развития последующей легочной гипертензии. Кроме того, венозные тромбоэмболические осложнения, связанные с беременностью, позволяют выявить женщин с тромбофилией, которая связана с повышенным риском осложнений беременности. Многие случаи материнской смертности вследствие ВТЭ обусловлены неадекватной терапией, включая неспособность распознать факторы риска ВТЭ, неспособность обеспечить надлежащую тромбопрофилактику для лиц, находящихся в группе риска, неспособность объективно диагностировать ВТЭ и неспособность обеспечить надлежащее лечение.

1.1.1 Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности

Частота антенатального тромбоза глубоких вен варьирует в зависимости от возраста. По разным оценкам, он составляет 0,615 случаев на 1000 родов у

женщин в возрасте до 35 лет и 1,216 случая на 1000 родов у женщин старше 35 лет [6].

Частота ТГВ в послеродовом периоде составляет 0,304 случая на 1000 родов у женщин в возрасте до 35 лет и 0,72 случая на 1000 родов у женщин старше 35 лет. Хотя антенатальный ТГВ встречается чаще, чем послеродовой ТГВ [1, 2, 6], частота тромбозов выше в течение 6 недель послеродового периода. Почти 40% послеродовых тромбозов глубоких вен происходит после выписки женщины из больницы [6].

Окончательные данные о частоте послеродового ТГВ получить трудно, поскольку женщины при тромбозах в послеродовом периоде поступают в не акушерские стационары и не учитываются в акушерской статистике. В целом, с начала 1950-х годов частота смертельных случаев ТЭЛА существенно снизилась. Наибольшее сокращение числа смертей произошло после вагинальных родов. Это снижение, вероятно, связано с демедиализацией родового процесса, с более коротким пребыванием в стационаре, быстрой мобилизацией и более короткими родами. Тем не менее, в последние годы не наблюдается дальнейшего снижения смертности после вагинальных родов, и число смертей в течение послеродового периода мало изменилось с начала 1950-х годов, несмотря на значительные успехи в идентификации риска, тромбопрофилактике, диагностике и терапии. Зато общее число смертей после кесарева сечения резко сократилось с момента широкого внедрения специфической тромбопрофилактики в клиничко-акушерскую практику.

1.1.2 Факторы риска венозных тромбозов во время беременности

Стратификация рисков развития тромбозов обязательна у всех беременных женщин. Основными факторами риска ВТЭ согласно Российским рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов являются [1]:

- возраст матери (особенно старше 35 лет),

- оперативное влагалищное родоразрешение,
- кесарево сечение (особенно если оно проводится в экстренных родах),
- предшествующий ВТЭ (особенно идиопатический или связанный с тромбофилией),
- тромбофилия,
- семейная история тромбоза, указывающая на лежащую в основе тромбофилию,
- индекс массы тела $>29 \text{ kg/m}^2$.

Факторы риска тромбозов у беременных могут быть разделены на факторы, ассоциированные непосредственно с беременностью, тромбофилические факторы, и факторы со стороны пациента (Таблица 1.1) [7, 8].

Таблица 1.1 – Факторы риска венозных тромбозов во время беременности

Тромбофилические факторы	Связанные с беременностью	Со стороны пациента
Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина 20210 Полиморфизм фибриногена G10034T Серповидно-клеточная анемия He-O(I) группа крови	Преэклампсия Гестационный диабет Кесарево сечение Влагалищное оперативное родоразрешение Преждевременные роды Аntenатальная гибель плода Послеродовая инфекция Дородовое кровотечение Послеродовое кровотечение Гемотрансфузия Hyperemesis gravidarum Гиперстимуляция яичников	Возраст матери > 35 лет Курение Афроамериканская раса Заболевания сердца Системная красная волчанка Сахарный диабет Гипертензия Воспалительные заболевания кишечника (НЯК и Болезнь Крона) История поверхностного тромбофлебита Варикозные вены Многоплодие Ожирение Иммобилизация (например, постельный режим или перелом нижней конечности) Параплегия Недавнее путешествие на длительное расстояние Обезвоживание Внутривенное употребление наркотиков

Многие фатальные антенатальные ВТЭ происходят в первом триместре, и поэтому профилактика у женщин с предыдущим ВТЭ должна начинаться на ранних сроках беременности. Риск ВТЭ увеличивается с увеличением срока гестации, достигая максимума сразу после родов. Риск тромбозов возрастает с увеличением беременности, достигая пика в течение первых 2 послеродовых недель. По сравнению с небеременными женщинами риск более чем в 2 раза выше в первом и втором триместрах, в 9 раз выше в третьем триместре и в 80 раз выше в первые 2-6 недель после родов по сравнению с исходным до беременности состоянием (Рисунок 1.1). Искусственное прерывание беременности связано с повышением риска ВТЭ в 2 раза по сравнению с небеременным населением. Кесарево сечение является значительным фактором риска, но женщины с вагинальным оперативным родоразрешением, также подвержены риску. Абсолютный риск достигает пика в первые 3 недели после родов (421 на 100 000 человеко-лет; 22-кратное увеличение риска).

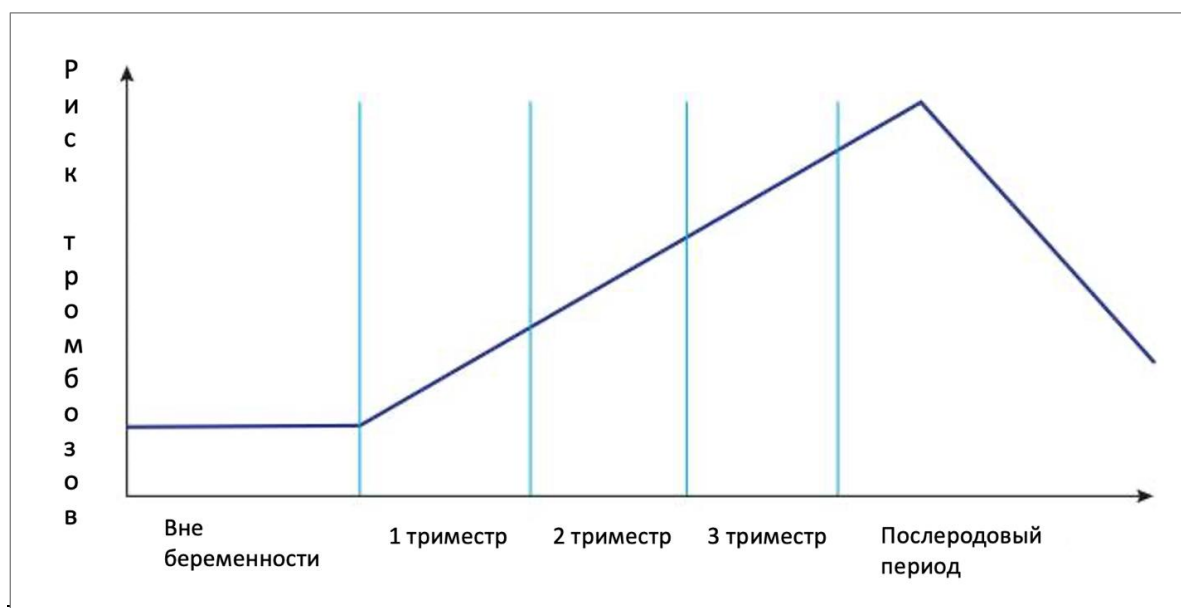


Рисунок 1.1 – Риск тромбозов во время беременности

За последние годы значительно выросло количество факторов риска тромбозов, связанных с беременностью, что обусловлено активным внедрением новых медицинских технологий, которые еще 30 лет назад не применялись или их

роль в возникновении тромбозов не была изучена. Например, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [8]. Риск ВТЭ, связанный с гиперстимуляцией яичников при ВРТ, часто упускается из виду. Гиперстимуляция яичников в процессе гормональных протоколов ЭКО провоцирует прокоагулянтные изменения в системе гемостаза и фибринолиза. Данное протромботическое состояние может привести к венозному и артериальному тромбозу, хотя общая частота тромбозов при беременности после ВРТ ниже. Характерная для ВРТ локализация ВТЭ обычно находится во внутренней яремной вене и сопровождается болью в шее и отеком. Оценка факторов риска тромбоза должна проводиться у всех женщин в программе ЭКО, и соответствующая тромбопрофилактика должна проводиться всем, кто находится в группе высокого риска.

Многие страны, которые еще не разработали собственную модель оценки риска венозной тромбоэмболии, связанной с беременностью, все больше используют рекомендации Британского Королевского общества акушеров и гинекологов (RCOG) для прогнозирования риска ВТЭ [9] (Таблица 1.2).

Двумя наиболее значимыми факторами риска ВТЭ во время беременности, идентифицируемыми до беременности, являются **тромбофилия** и **предшествующий ВТЭ**. Наследственная тромбофилия обнаруживается у 20-50% связанных с беременностью ВТЭ [10]. Большое ретроспективное исследование рассчитало отношение шансов 24,8 (95% ДИ 17,1–36) для предыдущего ВТЭ [11].

Возраст старше 35 лет, ожирение и кесарево сечение вносят наиболее существенный вклад в показатели ВТЭ из-за их высокой и растущей распространенности. 60% женщин, умерших от ТЭЛА в Великобритании между 2003 и 2008 годы, страдали ожирением (индекс массы тела [ИМТ] 30 или выше). **Ожирение** является фактором риска развития ВТЭ во время беременности и этот риск возрастает с увеличением ИМТ. Он связан с более высоким риском развития ТЭЛА, чем ТГВ. Избыточный вес с ИМТ 25-29,9 является слабым фактором риска развития ВТЭ, связанного с беременностью. Данный ИМТ чрезвычайно

распространен, с распространенностью среди детородного населения почти 50%.

Таблица 1.2 – Факторы риска ВТЭ во время беременности и послеродового периода согласно рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) (Green-top Guideline No. 37a, April 2015)

Предсуществующие факторы риска	ВТЭ в анамнезе	
	Тромбофилия	<i>Наследственная</i> Антитромбина дефицит Протеина С дефицит Протеина S дефицит Фактор V Лейден Протомбин гена мутация
		<i>Приобретенная</i> Антифосфолипидные антитела: Стойкая циркуляция ВА и/или средний/высокий титр антител к кардиолипину и/или β_2 -glycoprotein 1
	Сопутствующие заболевания, такие как рак; сердечная недостаточность; активная СКВ, воспалительная полиартропатия или ВЗК; нефротический синдром; сахарный диабет I типа с нефропатией; серповидноклеточная болезнь; внутривенное злоупотребление наркотиками в настоящее время	
	Возраст старше 35 лет	
	Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) либо до беременности, либо на ранних сроках беременности	
	Паритет ≥ 3 (женщина после третьих родов)	
	Курение	
	Выраженное варикозное расширение вен (симптоматическое или выше колена, или с сопутствующим флебитом, отеком/изменениями кожи)	
	Параплегия	
Акушерские факторы	Многоплодная беременность	
	Преэклампсия	
Новые факторы риска/транзиторные	Кесарево сечение	
	Длительные роды (> 24 часов) Срединно-полостная или ротационная оперативная доставка Мертворождение Преждевременные роды Послеродовое кровотечение (> 1 л/требует переливания)	
<i>Эти факторы риска потенциально обратимы и могут развиться на более поздних стадиях беременности, чем</i>	Любая хирургическая процедура во время беременности или послеродового периода, кроме немедленного восстановления промежности, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация.	
	Перелом кости	
	Рвота беременных (лат. hyperemesis gravidarum), обезвоживание	
	Синдром гиперстимуляции яичников (только в первом триместре)	Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), ЭКО

Продолжение Таблицы 1.2

<i>первоначальная оценка риска, или могут исчезнуть, и поэтому важна постоянная индивидуальная оценка риска</i>	Иммобилизация (постельный режим ≥ 3 дней)	например, боль в тазу, ограничивающая подвижность
	Текущая системная инфекция (требуемая внутривенного введения антибиотиков или госпитализации)	например, пневмония, пиелонефрит, послеродовая раневая инфекция
	Дальние поездки (> 4 часов)	

Данные по возрасту противоречивы. В большинстве исследований **возраст женщины старше 35 лет** связан с увеличением относительного риска менее чем в два раза [12]. Женщины в самой старшей возрастной группе (35-44 года) имели на 50% более высокий уровень ВТЭ, чем женщины в возрасте 25-34 лет [13, 14]. Частота ВТЭ не увеличивалась с возрастом в антенатальном периоде, однако в послеродовом периоде женщины в возрасте 35 лет и старше имели 70%-ное увеличение риска по сравнению с 25-34-летними. Корейское исследование также показало, что увеличение возраста не было связано с ВТЭ во время беременности [15]. Однако, возраст более 35 лет рассматривается в качестве фактора риска развития тромбозов в антенатальном и послеродовом периодах.

При **иммобилизации и поездках на длительное расстояние** данные о риске, связанном с беременностью, ограничены, и необходима экстраполяция результатов исследований у небеременных пациенток. Рекомендации Национального института здравоохранения и повышения квалификации Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [16] и RCOG [17] считают, что длительные поездки (не только авиаперелеты) продолжительностью более 4-х часов являются фактором риска ВТЭ во время беременности [18].

Пребывание в стационаре также является независимым фактором риска тромбозов у беременных. Поступление в стационар во время беременности связано с 18-кратным повышением риска первого ВТЭ по сравнению со временем вне стационара и риск остается повышенным после выписки, будучи в шесть раз выше в течение 28 дней после выписки. Риск выше в третьем триместре и у

женщин старше 35 лет. Риск ВТЭ во время госпитализации и после выписки в четыре раза выше при поступлении продолжительностью менее 3 дня, но в 12 раз больше, если 3 дня или дольше.

Сопутствующие заболевания, которые связаны с увеличением риска ВТЭ во время беременности, включают в себя воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит (НЯК) и Болезнь Крона), инфекцию мочевых путей, системную красную волчанку (СКВ), болезнь сердца, преэклампсию и антенатальное хирургическое вмешательство по неакушерским показаниям.

После ТГВ существует риск развития глубокой венозной недостаточности. Более 60% женщин отмечают глубокую венозную недостаточность после терапии ТГВ, и почти 80% страдают от посттромботического синдрома. Отношение шансов развития венозной недостаточности после ТГВ было оценено в 10,9 (95% доверительный интервал [ДИ] 4,2-28,0) против 3,8 (95% ДИ 1,2–12,3) после ТЭЛА [19]. Эта разница может быть объяснена тем, при ТЭЛА тромб отделяется и мигрирует из глубоких вен нижних конечностей в легочные артерии, что сопровождается меньшим повреждением глубоких вен. Другое исследование также подтверждает развитие посттромботического синдрома вследствие ТГВ во время беременности [20].

Оценка риска включает в себя бальную оценку факторов риска

Совокупная оценка этих факторов риска позволила разработать шкалы прогнозирования возникновения ВТЭ в антенатальном или постнатальном периодах (Таблица 1.3). Эти показатели с учетом полученных баллов позволяют начать профилактику тромбоэмболии низкими дозами антикоагулянтов и предотвратить возникновение повторных ВТЭ во время беременности.

При общем количестве баллов ≥ 4 в антенатальном периоде, требуется тромбопрофилактика с 1 триместра.

Количество баллов антенатально =3, тромбопрофилактика с 28 недели.

Количество баллов ≥ 2 после родов, тромбопрофилактика, как минимум, 10 дней.

Тромбопрофилактика при поступлении в стационар.

При длительном пребывании в стационаре (≥ 3 дней) или повторной госпитализации в послеродовом периоде требуется тромбопрофилактика.

Для пациентов с идентифицированными факторами риска кровотечения, риск кровотечения и тромбозов должен быть обсужден с гематологами экспертами в области тромбозов и кровотечения у беременных.

Таблица 1.3 – Бальная система подсчета факторов риска

Фактор риска	Поставьте галочку	Баллы
Анамнестические факторы риска		
Предыдущие ВТЭ осложнения (за исключением события, связанного с серьезной хирургической операцией)		4
Предыдущий ВТЭ, спровоцированный серьезной хирургической операцией		3
Тромбофилия высокого риска		3
Сопутствующие заболевания (рак, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительные заболевания кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет I типа с нефропатией; серповидноклеточная болезнь; внутривенные наркотики)		3
Семейный анамнез неспровоцированного или связанного с приемом эстрогеном ВТЭ у родственника первой степени		1
Тромбофилия низкого тромбогенного риска (без ВТЭ)		1 ^a
Возраст > 35 лет		1
Ожирение		1 или 2 ^b
Паритет ≥ 3		1
Курение		1
Выраженное варикозное расширение вен		1
Акушерские факторы риска		
Преэклампсия во время данной беременности		1
ВРТ/ ЭКО (антенатально)		1
Многоплодная беременность		1
Экстренное кесарево сечение (к/с в родах)		2
Плановое к/с		1
Полостные или ротационные щипцы		1
Затяжные роды > 24 часов		1
Послеродовое кровотечение > 1 л и требующее гемотрансфузии		1
Преждевременные роды до 37 недель во время данной беремен		1
Аntenатальная гибель плода во время данной беременности		1
Транзиторные факторы риска		
Любая хирургическая процедура во время беременности или послеродового периода, кроме немедленного восстановления промежности, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация		3
Рвота беременных		3

Продолжение Таблицы 1.3

СГЯ (1-й триместр только)		4
Текущая системная инфекция		1
Имобилизация, обезвоживание		1
ВСЕГО		
Примечание: а – при известной тромбофилии низкого риска у женщины с семейным анамнезом ВТЭ в родственной связи первой степени послеродовая тромбопрофилактика должна быть продолжена в течение 6 недель; б – ИМТ $\geq 30 = 1$; ИМТ $\geq 40 = 2$.		

При идентификации женщин, подверженных повышенному риску из-за наличия одного или нескольких факторов риска, риск ВТЭ следует обсудить непосредственно с женщинами, и необходимо объяснить причины индивидуальных рекомендаций.

Индивидуальная оценка тромботического риска должна проводиться до беременности или на ранних сроках беременности, а также при каждой госпитализации. Женщины с несколькими факторами риска ВТЭ, даже те, которым неизвестно о наличии у них тромбофилии или предшествующего ВТЭ, могут подвергаться значительно повышенному риску ВТЭ во время беременности, особенно в третьем триместре и послеродовом периоде. Ранняя оценка крайне важна с учетом повышенного тромботического риска, связанного с осложнениями в первом триместре.

1.1.3 Патогенез венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности

Знаменитая классическая триада Вирхова, в основе которой лежат гиперкоагуляция, венозный стаз и эндотелиальное повреждение, и по сей день является универсальной триадой патогенеза ВТЭ и наблюдается во время физиологической беременности и родов. Риск венозных тромбозов во время беременности повышен в 5-6 раз по сравнению с состоянием вне беременности. Согласно гипотезе Вирхова, формирование тромбов в матке необходимо для предотвращения кровотечения. А возникновение тромбов у беременных он объяснял наличием препятствия оттоку венозной крови от нижних конечностей

вследствие сдавления беременной маткой сосудов.

Гиперкоагуляция (1-й фактор триады Вирхова) обусловлена:

- 1) повышением во время беременности уровня факторов свертывания, таких как фактор Виллебранда, фактор VIII, фибриноген и др.;
- 2) приобретенной резистентностью к естественному антикоагулянту, активированному протеину С (APC), которое наблюдается почти в 40% нормальных беременностей; снижением уровня протеинов, являющихся кофактором активированного белка С [21];
- 3) угнетением системы фибринолиза за счет увеличения ингибиторов активатора плазминогена (РАI) 1 и 2 типов.

Во время беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов свертывания: фактора Виллебранда (vWF), факторов VIII, VII, V, X, XII, VII (Таблица 1.4). Содержание фибриногена заметно растет уже с I триместра и к концу беременности почти в два раза превышает концентрацию до беременности. На поздних сроках гестации уровень фактора VII увеличивается до 10 раз. Не происходит повышения концентрации фактора свертывания XI, протромбина, незначительно увеличивается содержание фактора IX, уровень фактора XIII, изначально повышающийся в начальные сроки беременности, вновь возвращается к нормальному уровню в III триместре.

Таблица 1.4 – Физиологическая гиперкоагуляция во время беременности

Параметр	Повышение	Снижение	Отсутствие изменений
Прокоагулянтное звено	I, V, VII, VIII, IX, X	XI	
Антикоагулянты	Плазменный тромбомодулин, APC-резистентность	Протеин S	Антитромбин, протеин С
Факторы адгезии	vWF		
Фибринолиз	РАI-I, РАI-2, ТАFI, антиплазмин	t-РА	
Локальные плацентарные факторы	Тканевой фактор	TFPI	

Одновременно с повышением уровня факторов свертывания крови при беременности наблюдается снижение активности антикоагулянтной системы: развивается резистентность к активированному протеину С. Начиная с 6–11-й недели беременности концентрация протеина S снижается и прогрессивно уменьшается с увеличением сроков гестации почти на 40% [2]. Снижение активности протеина S связано со уменьшением его общей концентрации; в то время как уровень протеина С, образующего неактивный комплекс с протеином S, не изменяется. Увеличение резистентности к APC выявляется у 57% женщин и достигает пика в 28 недель беременности. При этом чем более выражена резистентность к APC до беременности (у пациенток с мутацией FV Leiden), тем в большей степени резистентность к APC проявляется во время беременности. Развитию резистентности к APC во время беременности может способствовать как снижение уровня фактора VIII, так и уменьшение уровня протеина S. Высокий уровень фактора VIII и резистентность к активированному белку С являются независимыми факторами, связанными с повышенным риском ВТЭ. Уровень антитромбина III и протеина С при беременности существенно не изменяется.

При беременности происходит торможение фибринолитической системы, однако работа фибринолиза быстро восстанавливается после родов. Нарушение в системе фибринолиза при беременности связано с постоянной продукцией в плацентарном ложе PAI-2 и трехкратным увеличением экспрессии PAI-1 на эндотелиальной поверхности. Экспрессия PAI-2 значительно возрастает у беременных с преэклампсией, а также при наличии внутриутробной задержки роста плода. Состояние гипофибринолиза усугубляется при повышении уровня антиплазмина и TAFI (тромбин- активируемый ингибитор фибринолиза). Если в отсутствие беременности в условиях активации тромботических процессов увеличивается как уровень свободного, так и связанного тканевого активатора плазминогена (t-PA), то при беременности отмечается уменьшение уровня обеих форм t-PA. Это свидетельствует об уменьшении экспрессии t-PA и его значительном ингибировании за счет связывания с PAI при беременности, что

также объясняет состояние гиперкоагуляции у беременных. С увеличением срока беременности наблюдается прогрессивное увеличение уровня продуктов деградации фибрина, в частности D-димера. С одной стороны, это свидетельствует о том, что не происходит полного угнетения фибринолиза. С другой стороны, повышенный уровень D-димера отражает скорее не активность фибринолитической системы, а усиление продукции фибрина. Таким образом, при беременности выявляется одновременно активация коагуляции и усиленная продукция фибрина, а также усиление деградации фибрина, что свидетельствует о готовности формирования во время беременности ДВС-синдрома.

В синцитиотрофобласте в больших количествах экспрессируется тканевой фактор (ТФ), который играет важную роль в регуляции процессов гемостаза в плацентарном ложе, а также, возможно, регулирует дифференцировку трофобласта. Однако при наличии у беременной тромбофилии повышенная локальная продукция ТФ может усугублять риск развития тромботических осложнений.

С одной стороны, значение повышения активности факторов свертывания крови, угнетения фибринолитической системы и увеличения резистентности к APC во время беременности состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери в родах. Но, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях состояние гиперкоагуляции может способствовать развитию тромботических осложнений.

Венозный стаз (2-й фактор триады Вирхова)

К концу второго триместра венозный кровоток в нижних конечностях снижается примерно на 50%, достигая максимального снижения в 36 недель и возвращаясь к нормальному небеременному состоянию примерно через 6 недель после родов.

Повреждение сосудистой стенки (3-й фактор триады Вирхова)

Повреждение эндотелия сосудов малого таза может произойти во время вагинального родоразрешения или кесарева сечения.

Более 70% ТГВ во время беременности являются илиофemorальными, в

отличие от их локализации вне беременности, когда в большинстве случаев наблюдаются тромбозы икроножных вен, а илиофemorальные встречаются лишь у 9%. Илиофemorальные ТГВ чаще эмболизируются, чем изолированные тромбозы икроножных вен. Почти 90% ТГВ поражают левую сторону во время беременности по сравнению с 55% у небеременных женщин [22]. Это различие может быть следствием сдавления левой подвздошной вены правой подвздошной артерией и артерией яичника, которые пересекают ее только с левой стороны.

1.1.4 Тромбофилия и ВТЭ

Тромбофилия встречается примерно у 50% женщин с ВТЭ во время беременности. Основные наследуемые формы тромбофилии включают дефицит естественных антикоагулянтов антитромбина, протеина С и протеина S; аномалии прокоагулянтных факторов, в частности фактора V Лейдена; и вариант гена протромбина, протромбин 20210А.

Количественные или качественные дефициты антитромбина, протеинов С и S имеют общую распространенность менее 10 на 1000 человек в европейской популяции (истинная распространенность дефицита протеина S еще не установлена), и в совокупности дефицит данных антикоагулянтов обнаруживаются менее чем в 10% случаев ВТЭ. Система протеина С является естественной антикоагулянтной системой, ключевой протеазой которой является активированный протеин С. В норме APC подавляет свертывание путем расщепления пептидных связей в факторах FV/Va и VIII/VIIIa. Резистентность к активированному протеину С (APC-R) подразумевает неспособность протеина С расщеплять и инактивировать факторы Va и/или VIIIa. Причиной резистентности к протеину С могут быть различные состояния, наследственно обусловленные или приобретенные. Наиболее распространенным примером генетически обусловленной APC-R является точечная мутация в гене фактора V (мутация FV Лейден), которая встречается от 2% до 7% в Западной Европе (распространенность значительно ниже у китайцев) и у 20-40% пациентов с ВТЭ.

Риск тромбозов при APC-резистентности почти в 8 раз выше, чем в отсутствие мутации, а при гомозиготном носительстве увеличивается почти в 90 раз. Активированная резистентность к протеину С может быть вызвана и другими состояниями, отличными от мутации Лейдена, включая антифосфолипидный синдром и другие генетические дефекты в молекуле фактора V. APC-R может быть наблюдаться и во время беременности, возможно, вследствие увеличения факторов V и VIII. Хотя фактор V Лейдена связан с повышенным риском ВТЭ, этот риск в значительной степени связан с увеличением ТГВ.

Вариант гена протромбина F2 G20210A присутствует примерно у 2% населения. Он связан с повышенным уровнем протромбина в плазме крови и увеличивает риск ВТЭ в три раза. Этот вариант встречается примерно у 6% пациентов с ВТЭ и у 18% пациентов с семейным анамнезом ВТЭ. Мутация в гене протромбина F2 G20210A обнаруживается при ВТЭ, ассоциированном с беременностью.

Гипергомоцистеинемия ассоциирована с ВТЭ у небеременных женщин [23] и может быть связана с гомозиготным вариантом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), который встречается примерно в 10% населения Европы. Этот генотип напрямую не связан с риском развития ВТЭ и требует коррекции диетического дефицита витаминов группы B. Отсутствие ассоциации данного генотипа с риском тромбозов во время беременности обусловлено физиологическим снижением уровня гомоцистеина, наблюдаемое при нормальной беременности, или воздействием приема фолиевой кислоты беременными женщинами.

Распространенность мутации FV Лейдена при ТЭЛА составляет примерно половину от таковой при ТГВ. Напротив, при других формах тромбофилии, таких как протромбин G20210A, нет никаких различий в основной распространенности ТГВ и ТЭЛА. Это связано с тем, что при мутации фактора V Лейден образуется более адгезивный и стабильный тромб, возможно, вследствие увеличения локальной генерации тромбина, снижающей вероятность эмболизации. Возникает ли этот эффект у беременных женщин с фактором V Лейдена неясно.

Наследственная тромбофилия встречается у 15% населения западной популяции и лежат в основе примерно 50% эпизодов ВТЭ во время беременности.

Тем не менее, частота ВТЭ во время беременности составляет всего 1 на 1000. Наличие наследственной тромбофилии, даже в сочетании с протромботическими тенденциями в системе гемостаза обычно не приводит к ВТЭ. ВТЭ у женщин с тромбофилией отражает многофакторное событие, возникающее в результате взаимодействия генетических и приобретенных факторов риска. Для проведения тромбопрофилактики необходимо установить риск тромбоза у беременных с тромбофилией. Степень риска зависит от лежащих в основе тромбофилических нарушений, анамнеза тромботических событий и дополнительных факторов риска. Первоначальные оценки риска ВТЭ у беременных с тромбофилией без тромбопрофилактики были высокими. По оценкам, эти показатели достигали 60% у женщин с дефицитом антитромбина [24], от 3% до 10% при дефиците протеина С и от 0% до 6% при дефиците протеина S [25]; однако эти данные были получены в результате обсервационных исследований симптоматических тромбофилических заболеваний. Этот тип исследования переоценивает риск при бессимптомных родах. Фактор V Лейдена был обнаружен у 46% женщин, обследованных на ВТЭ во время беременности, но, опять же, это открытие отражает исследование симптоматических женщин. Другие исследования позволили оценить риск ВТЭ во время беременности у женщин с наиболее распространенными тромбофилическими нарушениями [26]. В исследовании Gerhardt из Дюссельдорфского университета имени Генриха Гейне проводилось исследование активности антитромбина, протеина С, протеина S и волчаночного антикоагулянта у 119 женщин с ВТЭ в анамнезе во время беременности и в послеродовом периоде и 233 нормальных по возрасту женщин. Кроме того, был проведен генетический анализ для выявления мутации G1691A в гене фактора V (фактор V Лейден), мутации G20210A в гене протромбина и мутации C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Из исследования были исключены женщины с антифосфолипидным синдромом (АФС). Образцы крови брали не менее чем через три месяца после родов или

после прекращения лактации.

Распространенность мутации фактора V Лейдена в исследовании Gerhardt была достоверно выше среди женщин с тромбозом в анамнезе, чем среди нормальных женщин (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Частота распространения наследственных тромбофилических дефектов у женщин с ВТЭ в анамнезе

Коагуляционный дефект	Женщины с ВТЭ в анамнезе (n=119)	Здоровые женщины (n=233)	P
FV Лейден	43.7% (52/119)	7.7% (18/233)	<0.001
G20210A протромбин	16.9% (20/118)	1.3% (3/226)	<0.001
677ТТ МТНFR	9.6% (11/114)	9.4% (20/212)	0.95
АТ дефицит (<80% нормальной активности)	19.3% (23/119)	2.6% (6/231)	<0.001
АТ дефицит (<80% нормальной активности) после исключения женщин, принимающих КОК	6.7% (6/89)	1.5% (2/131)	0.06
РС дефицит (<70% нормальной активности)	14.2% (15/106)	3.9% (9/230)	<0.001
РС дефицит (<75% нормальной активности)	10.3% (6/58)	3.3% (7/212)	0.03
PS дефицит (<70% нормальной активности)	12.4% (13/105)	4.8% (11/228)	0.01
PS дефицит (<70% нормальной активности)	7.8% (4/51)	6.6% (8/121)	0.77

Аналогичным образом, распространенность мутации гена протромбина G20210A была значительно выше среди женщин с тромбозом в анамнезе, чем среди нормальных женщин. Из женщин с ВТЭ в анамнезе и мутацией в гене фактора V Лейдена, 5 были гомозиготными и 47-гетерозиготными носителями дефекта; все женщины с мутацией гена протромбина G20210A были гетерозиготными по мутации.

В логистическом регрессионном анализе, в котором были сделаны поправки на возраст, индекс массы тела и использование или неиспользование оральных контрацептивов (Таблица 1.6) и, которое включало дефицит протеина C, протеина S, антитромбина и наличие мутаций в генах фактора V Лейден, протромбина G20210A и генотип 677ТТ МТНFR, только дефицит антитромбина (<80% нормальной активности) и наличие фактора V Лейдена и мутации гена

протромбина G20210A могли быть идентифицированы как независимые факторы риска тромбоза у женщин с ВТЭ.

Таблица 1.6 – Относительный риск ВТЭ у женщин с наследственной тромбофилией по данным Gerhardt

Фактор риска	Однофакторный анализ		Мультифакторный анализ	
	Относительный риск (95% ДИ)	P	Относительный риск (95% ДИ)	P
FV Лейден	9.3 (5.1–16.9) <0.001		6.9 (3.3-15.2) <0.001	
G20210A протромбин	15.2 (4.2-52.6) <0.001		9.5 (2.1-66.7) 0.007	
AT дефицит (<80%)	4.7 (0.9-21.28) 0.06		10.4 (2.2.-62.5) <0.001	
PC дефицит (<75%)	3.4 (1.1-10.5) 0.03		2.2 (0.8-6.1) 0.13	

Эти данные были подтверждены ретроспективным исследованием 72 000 беременностей у женщин с ВТЭ, у которых было проведено исследование на наличие генетических тромбофилических дефектов и, у которых была известна основная распространенность этих дефектов в популяции. Риск тромбоза составил 1 из 437 для фактора V Лейдена, 1 из 113 для дефицита белка C, 1 из 2,8 для дефицита антитромбина 1-го типа (количественного) и 1 из 42 для дефицита антитромбина 2-го типа (качественного). Позже это исследование было расширено [27] с результатами 4,4 ОШ (95% ДИ 1,2–16) для протромбина G20210A; 4,5 (95% ДИ 2,1–14,5) для фактора V Лейдена; 282 (95% ДИ 31-2532) для дефицита антитромбина типа 1 (количественный дефицит) и 28 (95% ДИ 5,5–142) для дефицита антитромбина типа 2 (качественный дефицит).

В настоящее время нет никаких доказательств в поддержку рутинного универсального скрининга на тромбофилию во время беременности. Существует строгая рекомендация скрининга женщин с личным анамнезом ВТЭ, поскольку тромбофилия выявляется примерно в 50% случаев. Женщины с личным анамнезом ВТЭ и лежащей в его основе тромбофилией должны получать специфическую тромбопрофилактику во время беременности, особенно в послеродовом периоде. Скрининг на тромбофилию показан женщинам с такими акушерскими осложнениями, как привычное невынашивание, антенатальная гибель плода, задержка внутриутробного роста плода, преэклампсия. Женщины без личного отягощенного анамнеза или без факторов риска ВТЭ, но имеющие в

семейном анамнезе неспровоцированный или эстроген-спровоцированный ВТЭ у родственника первой степени в возрасте до 50 лет, должны быть тестированы на тромбофилию. Тестирование более информативно, если известна тромботическая тенденция у пробанда пациентки. И, напротив, тестирование на тромбофилию не требуется беременным женщинам с другими клиническими факторами риска, указывающими на необходимость проведения тромбопрофилактики.

Женщины должны быть стратифицированы как по уровню риска, связанного с тромбофилией, так и по наличию или отсутствию семейного анамнеза или других факторов риска [1]. Решение о дородовой тромбопрофилактике должно быть основано на оценке абсолютного риска ВТЭ во время беременности (и риск кровотечений), который зависит от индивидуальной тромбофилической предрасположенности, семейного тромботического анамнеза (количество родственников с тромбозом в анамнезе; возраст, в котором произошел тромбоз; был ли тромбоз ассоциирован с беременностью или воздействием эстрогенов, а также наличием или отсутствием дополнительных факторов риска у родственников), наличие дополнительных клинических факторов риска и пожелания конкретной женщины.

В Таблице 1.7 представлен абсолютный риск ВТЭ осложнений, ассоциированных с беременностью у женщин с различными тромбофилическими дефектами и с тромбозами у родственников первой линии.

Таблица 1.7 – Абсолютный риск ВТЭ, ассоциированной с беременностью, у женщин с тромбофилией и родственниками первой линии с тромбозами в анамнезе

Тромбофилия	Беременность (%/беременность, 95% ДИ)	Аntenатальный период (%/беременность, 95% ДИ)	Послеродовый период (%/беременность, 95% ДИ)
Дефицит антитромбина, протеина С или S	4.1 (1.7-8.3)	1.2 (0.3-4.2)	3.0 (1.3-6.7)
Дефицит антитромбина 1 типа	15-50	0-40	11-28
FV Лейден, гетерозигота	2.1 (0.7-4.9)	0.4 (0.1-2.4)	1.7 (0.7-4.3)
Протромбин G20210A, гетерозигота	2.3 (0.8-5.3)	0.5 (0.1-2.6)	1.9 (0.7-4.7)

Продолжение Таблицы 1.7

FV Лейден гомозигота или сочетание гетерозигот FV + Протромбина	1.8-15.8	0-5	1-10
--	----------	-----	------

1.1.5 Тромбопрофилактика

Лечение ВТЭ, связанного с беременностью, является сложной задачей. Современные клинические рекомендации сильно различаются в своем подходе к диагностике ТЭЛА во время беременности, поскольку они основаны на скудной и слабой доказательной базе [28]. Препаратом выбора тромбопрофилактики во время беременности у женщин с бессимптомной тромбофилией, являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Могут быть использованы стандартные дозы НМГ, за исключением дефицита антитромбина, где часто требуются промежуточные дозы.

НМГ безопасны и просты в использовании в послеродовом периоде и не требует мониторинга. Для тех женщин, которые получают НМГ антенатально (и, следовательно, в течение 6 недель после родов) или для тех, кто нуждается в 10-дневной послеродовой тромбопрофилактике, это препарат выбора (Таблица 1.8). Опыт применения НМГ в послеродовом периоде свидетельствует об отсутствии проблем во время грудного вскармливания.

Таблица 1.8 – Рекомендации по тромбопрофилактике у женщин с ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилией

Степень риска	Факторы риска	Тромбопрофилактика
Очень высокий риск	<p>Предыдущий ВТЭ на длительной пероральной антикоагулянтной терапии</p> <p>Дефицит антитромбина АФС с предыдущим ВТЭ</p>	<p>Антенатально НМГ высокие дозы и как минимум, в течение 6 недель после родов НМГ или перейти обратно на оральные антикоагулянты в послеродовом периоде</p> <p>Требуется консультация специалистов экспертов в области гемостаза и беременности</p>

Продолжение Таблицы 1.8

Высокий риск	Любой ВТЭ (за исключением ВТЭ обусловленного серьезной хирургической операцией)	Тромбопрофилактика профилактическими дозами НМГ в антенатальном периоде и в течение 6 недель после родов
Средний риск	Асимптомная тромбофилия высокого риска- гомозиготная FV Лейден или сочетание гетерозигот Дефицит протеина С и S Один предыдущий ВТЭ, связанный с серьезной операцией без тромбофилии, семейного анамнеза или других факторов риска	Консультация локальных экспертов НМГ в антенатальном периоде НМГ в профилактических дозах в теч 6 недель НМГ в антенатальном периоде (не рекомендуется рутинно) Рекомендуют НМГ с 28 недель беременности и 6 недель послеродового периода профилактическими дозами НМГ
Низкий риск	Бессимптомная тромбофилия низкого риска (мутация гена протромбина или фактор V Лейдена гетерозиготы)	Рассмотреть в качестве фактора риска и оценить соответствующим образом по бальной системе. Рекомендовать профилактических доз НМГ 10 дней после родов, если есть ругой фактор риска (или 6 недель, если отягощен семейный анамнез)

Антенатальная тромбопрофилактика обычно не требуется женщинам с тромбофилией низкого риска (гетерозиготная мутация в гене фактора V Лейдена или мутация гена протромбина), если нет дополнительных клинических факторов риска, включая отягощенный семейный анамнез, особенно связанные с беременностью венозные тромбоэмболические осложнения.

В послеродовом периоде оценка факторов риска венозных тромбозов должна проводиться каждой женщине после родов и перед выпиской для пересмотра вопроса о продолжительности терапии.

Схема ведения женщин с венозными тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе во время беременности, в родах и послеродовом периоде (Green-top Guideline No. 37a, April 2015) представлена на Рисунках 1.2–1.3.

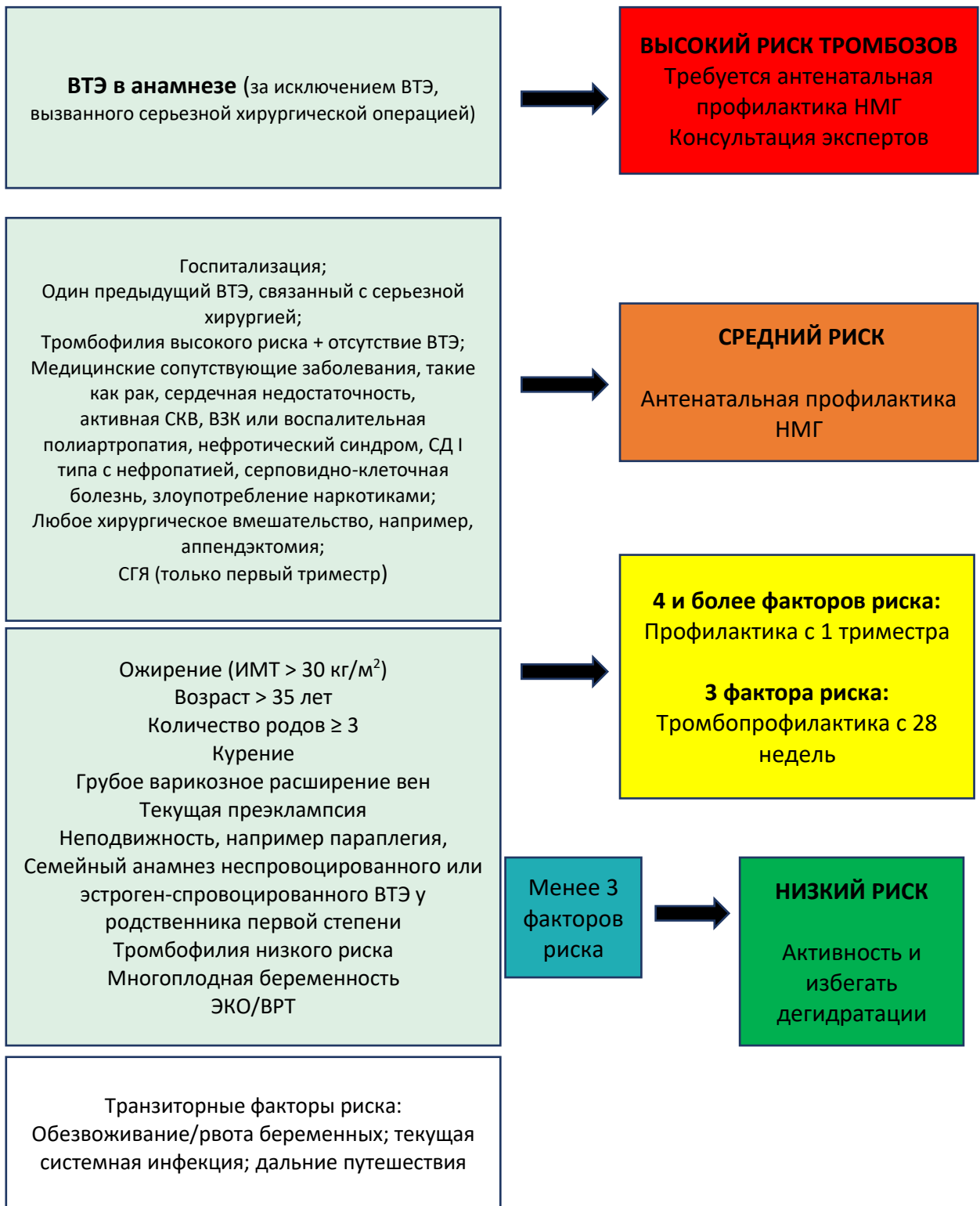


Рисунок 1.2 – Антенатальная оценка риска и ведение беременности

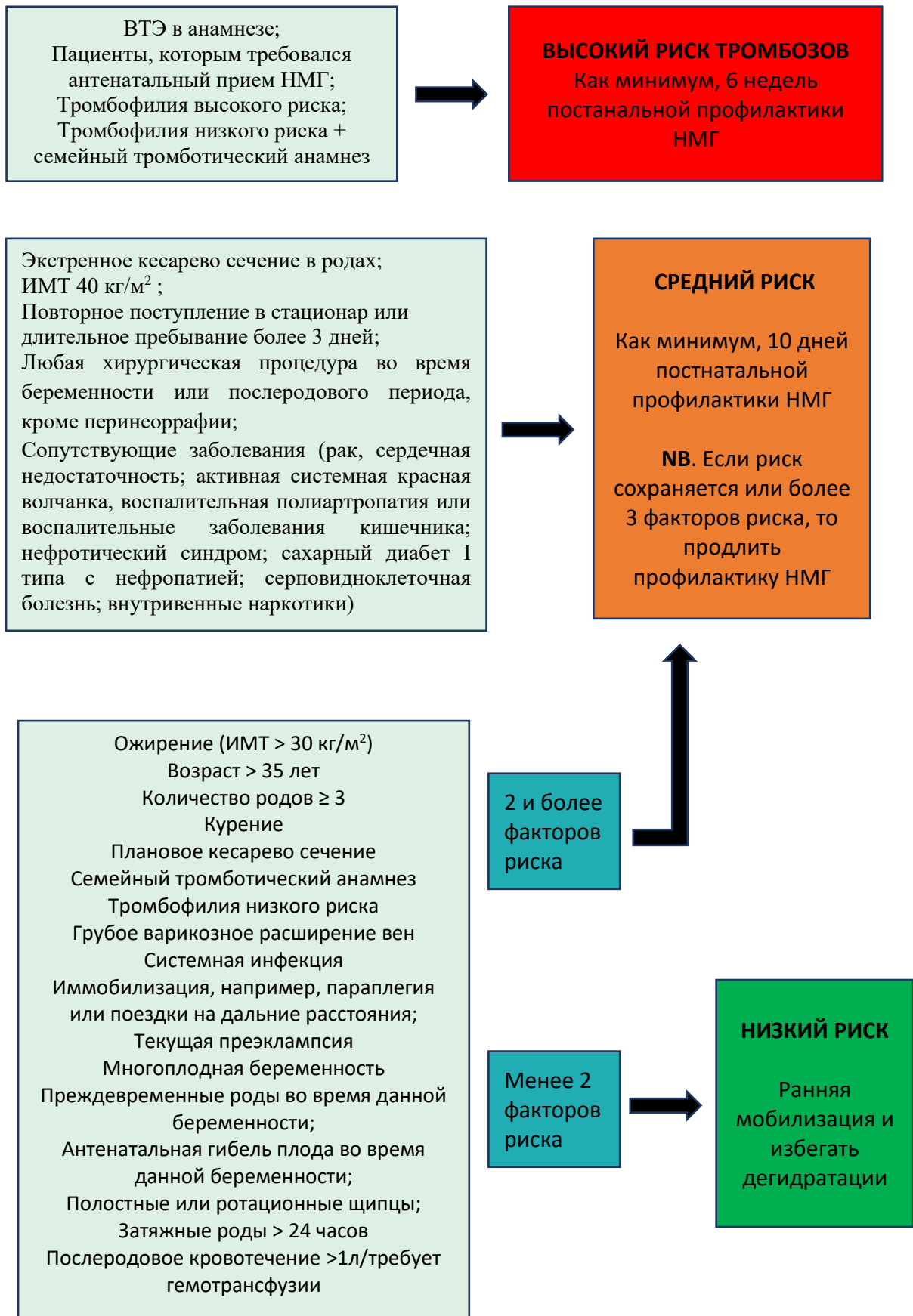


Рисунок 1.3 – Послеродовая оценка риска и ведение после родоразрешения (будет оцениваться в родах)

1.1.6 Рекомендации для будущих исследований

- 1) Каковы дозы НМГ, необходимые для беременных с ожирением и женщин в послеродовом периоде?
- 2) Находятся ли женщины, перенесшие хирургическое прерывание беременности, в зоне повышенного риска ВТЭ?
- 3) Как взаимодействуют факторы риска ВТЭ в дородовом и послеродовом периодах?
- 4) Как снизить/избежать распространенности факторов риска ВТЭ?
- 5) Отличается ли тромбопрофилактика при различных формах наследственных тромбофилий?

1.2 Артериальные тромбозы

Артериальный ишемический инсульт — это полиэтиологическое заболевание, которое включает в себя сложные взаимодействия генетических и приобретенных факторов риска. Повышенные уровни белков свертывания крови, таких, как фактор VIII и фактор XI, являются независимыми факторами риска ишемического инсульта. И наоборот, врожденный дефицит факторов VIII, IX и XI защищает от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний.

1.2.1 Классификация ишемического инсульта

Существуют различные классификации ишемического инсульта в зависимости от степени тяжести пациента, этиологических факторов, локализации зоны инфаркта мозга. В зависимости от темпа формирования, глубины дефекта и продолжительности неврологической симптоматики выделяют: 1) транзиторную ишемическую атаку (ТИА) с очаговой неврологической симптоматикой (например, слепота на один глаз), которая проходит через 24ч после возникновения; 2) малый инсульт (англ. minor stroke),

который включает в себя более пролонгированные ишемические атаки с регрессом через 2-21 суток; 3) прогрессирующий ишемический инсульт (англ. stroke-in-evolution) с постепенным разворачиванием общемозговой и очаговой симптоматики на протяжении от нескольких часов до 2-3 суток с последующим неполным регрессом неврологических функций; у больного остается минимальная неврологическая симптоматика; 4) тотальный ишемический инсульт – завершённый инфаркт мозга со стабильным или неполно регрессирующим неврологическим дефицитом.

1.2.2 Тромбофилия и риск артериальных тромбозов

У пациентов с артериальным ишемическим инсультом для выявления причины инсульта часто проводят исследование на генетическую тромбофилию, которая включает в себя мутацию в гене фактора V Лейден, мутацию протромбина G20210A, дефицит протеина C, протеина S и антитромбина. Однако польза скрининга на наследственную тромбофилию неизвестна, и такая практика в различных странах отличается. К примеру, руководство по клинической практике Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта 2018 года рекомендует не проводить тестирование на тромбофилию у пациентов с ишемическим инсультом [29], хотя такое тестирование остается распространенным в клинической практике.

Из наследственных тромбофилий мутация фактора V Лейден и мутация протромбина F2 G20210A связаны с инсультом, но эта ассоциация статистически значима только у детей и взрослых в возрасте до 40 лет. Риск инсульта у лиц с генетическими тромбофилическими дефектами существенно повышается у женщин при одновременном применении оральных контрацептивов, а также при беременности. Кроме данных мутаций, гипергомоцистеинемия является основным фактором риска развития инсульта, а также болезни Альцгеймера; люди с дефицитом витамина B12 или фолиевой кислоты особенно уязвимы и предрасположены к данным заболеваниям. Из приобретенных тромбофилических

нарушений антифосфолипидный синдром тесно связан с транзиторными ишемическими атаками, инфарктом мозга, синдромом Снеддона и деменцией.

К началу 2019 года в базе данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library (Кокрейновская Библиотека) было опубликовано 68 исследований по типу «случай-контроль» или когортных исследований о распространенности наследственных тромбофилий у лиц с артериальным ишемическим инсультом и лиц без артериального ишемического инсульта. В совокупности приняли участие 11 916 пациентов с инсультом и 96 057 контрольных больных. Количество исследований, в которых сообщалось о мутации в гене фактора V Лейден, мутации протромбина G20210A, дефиците протеина C, протеина S и антитромбина, составило 56, 45, 15, 17 и 12 соответственно. По сравнению с контролем у пациентов с артериальным ишемическим инсультом достоверно чаще встречались следующие наследственные тромбофилии: мутация фактора V Лейдена (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,08-1,44), мутация протромбина G20210A (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,22-1,80), дефицит белка с (ОШ 2,13; 95% ДМ 1,16-3,90) и дефицит белка S (OR 2,26; 95% ДИ 1,34–3,80). Статистическая значимость не была достигнута для дефицита антитромбина (ОШ 1,25; 95% ДИ 0,58-2,67) [30].

Хотя наследственные тромбофилии традиционно не признавали факторами риска артериального тромбоза [31], существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых они могут способствовать развитию артериального ишемического инсульта. Во-первых, ишемический инсульт может возникнуть на фоне тромбоза глубоких вен и последующей парадоксальной эмболии через открытое овальное окно [30, 32]. Во-вторых, несбалансированная активация тромбина у лиц с наследственной тромбофилией может способствовать формированию и прогрессированию атеросклеротических поражений через различные механизмы, включая активацию тромбоцитов, дисрегуляцию эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, а также вовлечение моноцитов и макрофагов. Последствия этих результатов для клинического ведения пациентов с ишемическим инсультом требуют дальнейшего изучения.

Другим независимым и важнейшим фактором риска тромбозов является

антифосфолипидный синдром. АФС – одно из самых распространенных тромбофилических осложнений. Диагноз АФС ставится на основании клинических и лабораторных критериев. Характерными клиническими проявлениями синдрома являются артериальные и венозные тромбозы, а также осложнения беременности. Из лабораторных критериев официально признанными являются наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) и циркуляция антифосфолипидных антител (антитела к β_2 -гликопротеину I (β_2 -GPI) и кардиолипину, изотипы IgG/IgM). Антифосфолипидные антитела (АФА) — это группа антител, направленных против фосфолипидов или фосфолипид-связанных белковых комплексов. Наличие именно волчаночного антикоагулянта, который обнаруживается с помощью фосфолипидзависимых коагуляционных тестов, по-видимому, связано с большим тромботическим риском как венозного, так и артериального тромбоза. А наличие одновременно всех трех лабораторных критериев (triple positivity) представляет собой наивысший риск развития тромботических осложнений.

Ишемический инфаркт головного мозга, связанный с циркуляцией АФА, является наиболее распространенным артериальным проявлением синдрома. По данным различных исследований наличие АФА в пять раз повышает риск инсульта или транзиторной ишемической атаки по сравнению с контролем. Общая частота АФА составляет 17,4% для любого цереброваскулярного осложнения, 17,2% для инсульта и 11,7% для транзиторной ишемической атаки (ТИА). Наличие АФА увеличивало риск развития церебральных артериальных тромбозов в 5,48 раза [33]. Продолжает изучаться роль АФА в развитии повторных ишемических инсультов.

Инсульт является ведущей причиной неврологической инвалидности, смертности, материнской заболеваемости и смертности взрослых в развитых странах.

Бесплодие и потеря беременности, особенно привычные выкидыши (по крайней мере, три) и повторяющиеся мертворождения (по крайней мере, два), повышают у женщин поздний риск несмертельного и фатального инсульта.

Основываясь на данных недавно проведенного метаанализа [34], инсульт влияет на 30 из 100 000 беременностей. Это в три раза выше, чем показатели для молодых людей в целом (10/100 000 в год), и результаты зависят от времени до постановки диагноза и терапевтических мероприятий. Типы инсульта во время беременности также более разнообразны, с относительно большим тромбозом венозных синусов и внутричерепным кровоизлиянием. К традиционным факторам риска развития инсульта у молодых людей (например, диссекция, врожденные сердечные осложнения), присоединяется физиологическая адаптация во время беременности (например, гиперволемия, повышение уровня и активности факторов свертывания крови) и специфические для беременности нарушения (например, HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), преэклампсия), что в совокупности повышает риск инсульта во время беременности [35]. Большинство специалистов, оказывающих акушерскую помощь или помощь при инсульте, в своей работе сталкиваются с женщинами с перенесенным инсультом в анамнезе, которые впоследствии желают забеременеть, или с женщинами, у которых инсульт развивается во время или сразу после беременности. Таким образом, существует необходимость в рациональном подходе к ведению женщин с инсультом и рекомендациях, основанных на данных экспертного консенсуса по этим вопросам [35]. Был проведен всесторонний систематический поиск литературы с целью выявления научных данных по ведению вторичной профилактики инсульта во время беременности [36]. В настоящее время ни в одной стране не существует каких-либо специфичных для инсульта принципов или рекомендаций экспертов по ведению беременности после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки. Большинство рекомендаций основано на экспертном мнении специалистов, которая является авторской группой определенных клинических рекомендаций. Уровни доказательств не присвоены каждой рекомендации консенсуса. В некоторых случаях, когда существуют более веские доказательства, формулировка заявления является более убедительной (например, использование слова “должен”), чтобы указать на уверенность в доказательствах. Здоровье

беременной женщины жизненно важно для благополучия плода; поэтому существующие на сегодняшний день рекомендации опираются на двух основных принципах: а) решения, которые были бы приняты, если бы пациентка не была беременна, и б) решения, которые были бы приняты, если бы у пациентки не было инсульта [37]. Все терапевтические мероприятия должны учитывать риски и преимущества как для матери, так и для плода, но здоровье матери всегда является приоритетом.

Междисциплинарный командный подход необходим для решения сложных медицинских решений и должен включать в себя специалистов, которые имеют опыт ведения больных после инсульта, акушер-гинекологов, а также самого пациента и членов его семьи. Наконец, решения должны быть персонифицированными в зависимости от конкретной ситуации. На вопросы планирования и ведения беременности после инсульта влияет множество факторов: сроки с момента начала инсульта; тяжесть инсульта и остаточный дефицит; риск кровотечения, связанный с инсультом; сама беременность и роды; этиология инсульта и будущий риск рецидива инсульта; срок беременности; возраст матери; сопутствующие заболевания; акушерский анамнез; возможность доступа к специализированным услугам, а также цели и предпочтения отдельной женщины/семьи.

1.2.3 Общие рекомендации по ведению женщин, перенесших инсульт, до, во время и после беременности

В мировой медицинской литературе ограничено количество публикаций, с помощью которых можно оценить риск рецидива инсульта во время последующих беременностей у женщин, перенесших первый инсульт во время беременности. На сегодняшний день было опубликовано 4 когорты пациентов с общим числом постинсультных беременностей менее 300. Женщины, перенесшие инсульт, должны заранее обсуждать с медицинскими работниками свои планы и желание забеременеть. Во время беременности риск инсульта варьирует в

зависимости от срока гестации, но наиболее высок в перипартальном и раннем послеродовом периодах. Общие стратегии профилактики инсульта должны подразумевать и консультирование по пропаганде здорового образа жизни, включая сбалансированное питание, физические упражнения, контроль веса, снижение потребления алкоголя и табака и отказ от них. Должны быть рассмотрены дополнительные скрининговые тесты, которые могут потребоваться женщинам с более высоким риском инсульта (например, диабет, гипертония).

Консультирование женщин с инсультом в анамнезе перед планированием беременности (введение внести)

Обсуждение особенностей течения беременности и возможности рецидива инсульта должно быть включено в программу постинсультной реабилитации всех женщин, перенесших инсульт в репродуктивном возрасте.

Контрацепция должна быть подобрана в зависимости от желания женщины иметь детей, а также от типа инсульта:

В случае ишемического и тромбоземболического инсульта эстроген-содержащие контрацептивы могут увеличить риск тромбозов и в большинстве случаев следует избегать их назначения женщинам, перенесшим инсульт.

В качестве препаратов выбора у таких пациенток следует рассматривать только прогестерон-содержащие контрацептивы, или негормональные внутриматочные системы, или барьерные методы контрацепции.

При консультировании женщин репродуктивного возраста, перенесших инсульт, на этапе планирования беременности обязательно следует провести стратификацию факторов риска инсульта и обсудить вопросы фармакологической вторичной профилактики инсульта во время беременности, которые включают:

Консультирование по вопросам здорового питания, регулярных физических упражнений, достижения нормального индекса массы тела, отказа от курения, употребления алкоголя и других факторов образа жизни, которые могут увеличить риск повторного инсульта во время беременности.

Оценка и контроль исследований, проведенных для выявления этиологического фактора развития инсульта и разработку соответствующих стратегий вторичной профилактики.

Обзор применяемых пациенткой лекарственных средств для оценки их потенциальной тератогенности, а также разработка индивидуального плана лечения для снижения риска развития инсульта на этапе зачатия, во время беременности, родов и послеродового периода. Рассмотреть возможность начала приема безопасных препаратов до зачатия и на протяжении всей беременности (от зачатия до грудного вскармливания), чтобы свести к минимуму необходимость многократного переключения лекарств на протяжении всего периода беременности.

Междисциплинарный подход на этапах консультирования до беременности и коллегиальное общение специалистов, имеющих опыт в области ведения больных после инсульта с акушер-гинекологами.

Обсуждение риска развития повторного инсульта во время беременности.

Дородовой и интранатальный скрининг факторов риска у женщин с инсультом в анамнезе

Первичное акушерское обследование беременных женщин с инсультом в анамнезе должно включать скрининг и оценку сосудистых факторов риска, а также консультирование по вопросам здорового образа жизни.

Составление индивидуальных планов профилактики инсульта, основанных на анамнезе пациентки, сроке беременности, типе/этиологии инсульта, риске рецидива инсульта, личных целях и предпочтениях женщины, а также способе родоразрешения.

Послеродовая профилактика инсульта у женщин с инсультом в анамнезе

Риск инсульта наиболее высок в раннем послеродовом периоде и в первые 6 недель после родов. В это время женщины должны быть проинформированы о признаках инсульта с рекомендацией незамедлительно позвонить в скорую при

внезапном появлении новых неврологических симптомов, сильных головных болях или изменениях психического статуса/сознания.

Женщинам с высоким риском или состоянием, требующим регулярной оценки состояния (например, диабет, гипертония, преэклампсия), может потребоваться более тщательное послеродовое наблюдение

Консультация специалиста по профилактике инсульта для пересмотра долгосрочного плана профилактических мероприятий в послеродовом периоде с учетом грудного вскармливания:

Инсульт в анамнезе не является противопоказанием к грудному вскармливанию.

Консультация и рекомендации смежных специалистов (трудотерапия, специалисты по грудному вскармливанию) для облегчения грудного вскармливания и поддержки матери в уходе за ребенком (например, в тех случаях, когда женщины имеют остаточный когнитивный или физический дефицит после инсульта, для обеспечения безопасности во время кормления, переноса или купания).

Препараты для профилактики инсульта должны быть оценены на совместимость с грудным вскармливанием с использованием существующих справочных баз данных. Предпочтение может быть отдано лекарственным препаратам, которые могут быть продолжены в том случае, если в будущем планируется беременность.

1.2.4 Отдельные рекомендации по вторичной профилактике инсульта во время беременности

Отдельные (конкретные) рекомендации по вторичной профилактики инсульта касаются назначения определенных групп препаратов – антитромботической терапии, статинов, контроля за артериальным давлением и гипергликемией при наличии сопутствующего сахарного диабета или

гестационного диабета.

Применение антитромботических препаратов во время беременности (антиагреганты и антикоагулянты) после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА)

Принятие решений относительно применения антитромботических препаратов может быть сложным, и для оценки риска/пользы этих вариантов для матери и плода может потребоваться междисциплинарный подход.

Антитромботическая терапия должна подбираться персонафицированно на основе индивидуальных факторов риска с учетом следующих вопросов:

- этиология инсульта и сопутствующий риск рецидива инсульта вне беременности (например, протезирование сердечного клапана по поводу криптогенного инсульта);
- размер очага поражения и давность инсульта (например, риск кровотечения выше при более крупных и недавно перенесенных инфарктах мозга);
- срок беременности (например, риск инсульта выше в перипартальном и послеродовом периодах, чем в первом и втором триместрах).

В случае назначения антикоагулянтных препаратов, в дополнение к перечисленным выше факторам, следует учитывать медицинский и акушерский анамнез женщины. Например, женщина с преждевременными родами или быстрыми родами в анамнезе может быть подвержена более высокому риску ранних или быстрых родов, что делает запланированное прекращение приема НМГ более сложным.

У женщин с ишемическим инсультом в анамнезе, у которых определен механизм развития инсульта, известен фактор риска инсульта и данный фактор устранен и больше не действует на пациентку, а остаточный риск предположительно сопоставим с общей популяцией и, которые еще не принимают антитромботические препараты, можно рассмотреть вопрос о том, чтобы не начинать антитромботическую профилактику во время беременности.

Если пациентке показаны или она уже принимает антитромбоцитарные

препараты для профилактики инсульта (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, комбинация ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола пролонгированного действия или тикагрелор в любой дозе), то перед беременностью или сразу после подтверждения беременности предпочтительно переходить на низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (81 мг в день).

Нет достаточных доказательств, подтверждающих безопасность антиагрегантов, отличных от ацетилсалициловой кислоты, при беременности. Однако могут быть случаи, когда другие антитромбоцитарные препараты клинически показаны, и эти ситуации следует рассматривать в каждом конкретном случае (например, Клопидогрел при установке коронарных стентов).

Женщинам, которым для профилактики инсульта рекомендуются антитромбоцитарные препараты, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты показаны для приема до зачатия, в первом триместре и на протяжении всей остальной беременности. Примечание: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ассоциируются с преждевременным закрытием артериального протока при применении в третьем триместре и могут ухудшать функцию почек плода. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, хотя и являются НПВП, не увеличивают риск преждевременного закрытия артериального протока в клинических исследованиях, а также не повышают риск развития почечной недостаточности у плода. В 2002 году были исследования по типу случай-контроль [38], которые связывали повышенный риск развития гастрошизиса плода с приемом аспирина до одиннадцатой недели беременности. Результаты более поздних рандомизированных клинических исследований, включая EAGeR (Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction [39] и ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) [40] с использованием низких доз аспирина до зачатия (81 мг) или после 11 недель (150 мг) для снижения риска потери беременности или развития преэклампсии, не были связаны с повышенным риском серьезных нежелательных явлений при применении на протяжении всей беременности.

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты можно рассматривать во время грудного вскармливания, поскольку имеются данные о том, что аспирин не выделяется с грудным молоком, а уровень салицилата низок у женщин, ежедневно принимающих низкие дозы аспирина. Более высокая суточная доза аспирина может иметь дополнительные риски, связанные с возможным риском метаболического ацидоза и теоретическим риском синдрома Рея у детей, подвергшихся воздействию высоких доз салициловой кислоты [41, 42, 43].

Варфарин потенциально тератогенен, и его следует избегать, особенно в возрасте от 6 до 12 недель беременности. При рассмотрении вопроса об антикоагулянтной терапии предпочтение следует отдать низкомолекулярному гепарину (НМГ) на протяжении всей беременности.

В некоторых редких ситуациях с очень сильными показаниями к применению варфарина (например, у женщин с механическим сердечным клапаном) может потребоваться сотрудничество со специалистами по тромбозу. В этих ситуациях переход на альтернативу варфарину может быть рассмотрен сразу же после обнаружения беременности, а также может быть рассмотрен вопрос о возобновлении приема варфарина после двенадцатой недели беременности до более близких родов. Предпочтение отдается междисциплинарному управлению этими ситуациями.

Недостаточно данных о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (ДОАК) (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан) при беременности. Переход на НМГ рекомендуется сразу же после подтверждения беременности или при планировании беременности.

При определенных обстоятельствах терапевтические дозы НМГ можно считать разумной альтернативой ацетилсалициловой кислоты или можно рассматривать профилактические дозы НМГ в сочетании с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты или без нее. Например:

- а) пациенткам с высоким риском инсульта/тромбоза (например, с множественными инсультами),
- б) пациенткам с тромбофилией (например, антифосфолипидный синдром).

Низкие дозы НМГ должны быть отменены по крайней мере за 12 часов до введения регионарной анестезии, а полная доза НМГ должна быть остановлена по крайней мере за 24 часа до регионарной анестезии или планируемого вмешательства [44].

Внутривенное введение нефракционированного гепарина вместо НМГ может быть рассмотрено у госпитализированных пациенток, используя стандартизированные местные протоколы, особенно если есть опасения по поводу необходимости срочных родов или инвазивных процедур.

При использовании внутривенного нефракционированного гепарина низкие дозы без болюсного введения предпочтительнее у пациентов с инсультом, а также при беременности.

НМГ или нефракционированный гепарин могут быть возобновлены по крайней мере через 4-6 часов после удаления нейроаксиального катетера, если кровотечение хорошо контролируется и нет нейроаксиальных проблем, и продолжены в течение 6-12 недель после родов.

Через 6-12 недель после родов можно рассмотреть вопрос приема или возобновления антитромботического препарата, который был рекомендован вне беременности, принимая во внимание вопросы, связанные с грудным вскармливанием и будущим планированием беременности.

Если требуется антикоагулянтная терапия, то низкомолекулярный гепарин и варфарин считаются безопасными вариантами во время грудного вскармливания. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов при грудном вскармливании не установлена.

В то время как терапия аспирином для профилактики инсульта широко изучена и, как было показано, снижает риск будущих сосудистых событий, его применение во время беременности, особенно на ранних сроках беременности, изучено намного меньше. Во время беременности, за исключением инсульта, низкие дозы аспирина оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях при определенных состояниях, таких как рецидивирующая потеря беременности, нарушения свертываемости крови или преэклампсия. Безопасность

и потенциальная польза преконцепционного приема низких доз аспирина были изучены у женщин высокого риска с одной или двумя предыдущими потерями беременности в анамнезе в ходе исследования EAGeR [39]. Среди женщин, пытавшихся забеременеть, не было достоверного снижения риска потери беременности при приеме 81 мг аспирина в сутки по сравнению с плацебо (13% против 12%, отношение шансов (ОШ) = 1,06, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,46, $P = 0,78$). Также не было увеличения неблагоприятных исходов для плода. Авторы другого метаанализа, включающего результаты 13 исследований, показали, что применение низких доз аспирина (60-100 МГ) было связано со снижением частоты преэклампсии на 24% (ОШ = 0,76, 95% ДИ 0,62-0,95) при начале приема аспирина в сроке от 12 до 16 недель беременности [45]. Результаты исследования ASPRE [40] продемонстрировали, что низкие дозы аспирина (150 мг в день) с 11-14 недель до 36 недель беременности снижали риск развития преэклампсии до 37 недель беременности по сравнению с плацебо (ОШ = 0,38, 95% ДИ 0,20-0,74, $P = 0,04$) без повышения риска нежелательных явлений. Безопасность применения низких доз аспирина при беременности и в период лактации хорошо установлена [46, 47]. Было показано, что риск врожденных пороков развития, таких как дефекты нервной трубки, расщелина неба или пороки сердца, связанные с использованием аспирина, значительно не увеличивается. В исследовании канадских ученых [38] были высказаны опасения о повышении частоты гастрошизиса у тех, кто подвергался воздействию аспирина в течение первого триместра (ОШ = 2,37, 95% ДИ 1,44-3,88, $P = 0,0006$), но эти события не были зарегистрированы в исследованиях EAGeR или ASPRE. Существует теоретический риск развития синдрома Рея (острая печеночная недостаточность и энцефалопатия, «белая печеночная болезнь»), который связывают с использованием аспирина во время грудного вскармливания, но нет подтвержденных сообщений, связанных с воздействием низких доз ацетилсалициловой кислоты и внезапной, глубокой недостаточности митохондрий [48].

Некоторые состояния, включая наличие искусственных клапанов сердца

или состояния, связанные с гиперкоагуляцией, могут потребовать приема антикоагулянтов на протяжении всей беременности. Самыми безопасными известными антикоагулянтами, связанными с беременностью, являются низкомолекулярный гепарин и нефракционированный гепарин (НФГ), ни один из которых не проникает через плаценту. Антагонисты витамина К (ВКА) классифицируются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA) как вещество категории X, поэтому риски и преимущества их приема во время беременности должны быть тщательно взвешены. Их применение было связано с повышенным риском выкидыша, тератогенными эффектами при приеме в первом триместре и риском кровотечения как для плода, так и для матери. Для женщин высокого риска с механическими клапанами сердца низкие дозы варфарина (≤ 5 мг/сут) могут быть предпочтительным лечением для профилактики тромбоэмболических осложнений [49].

Контроль артериального давления для профилактики инсульта во время беременности (ишемического и геморрагического)

Женщины с гипертензивными нарушениями во время беременности подвержены большему риску инсульта, особенно с сопутствующими факторами риска [50], поэтому лечение умеренной и тяжелой гипертензии является ключевым. Известно, что лишь ограниченное число препаратов, включая метилдопу, лабеталол и нифедипин, безопасны и эффективны во время беременности. Потенциальная польза строгого режима контроля за артериальным давлением по сравнению с менее жестким режимом у женщин с умеренной диастолической гипертензией (90-105 мм рт.ст.) была оценена в исследовании "контроль артериальной гипертензии во время беременности" (англ. Control of Hypertension In Pregnancy Study, CHIPS). Хотя частота тяжелой артериальной гипертензии была значительно выше среди женщин в менее строго контролируемой группе, не было отмечено значительного снижения частоты акушерских осложнений (выкидыш, внематочная беременность, плановое прерывание беременности, перинатальная смерть, мертворождение или высокий

уровень неонатальной помощи), связанных с более жестким контролем. В Кокрейновском обзоре [51], включающем 48 рандомизированных клинических исследований, риск тяжелой артериальной гипертензии был значительно снижен в группе активного лечения (≥ 1 антигипертензивное средство) по сравнению с женщинами, не получавшими лечения или плацебо, в то же время риск преэклампсии/протеинурии, внутриутробной или неонатальной смерти, преждевременных родов или малого гестационного срока не был снижен. В группе женщин, принимавших бета-блокаторы, риск развития протеинурии/преэклампсии был достоверно снижен (ОШ = 0,73, 95% ДИ 0,57-0,94). Риск не был значительно снижен для женщин, принимающих другие антигипертензивные препараты. Снижение артериального давления у гипертензивных пациентов крайне важно для вторичной профилактики инсульта. Поэтому, снижение и контроль за артериальным давлением у беременных женщин с инсультом в анамнезе должно быть включено в программу общей стратегии вторичной профилактики инсульта.

Нефармакологическое и фармакологическое лечение артериальной гипертензии во время беременности [35, 52]

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II – два самых распространенных класса препаратов, используемых для профилактики инсульта, имеют повышенный риск осложнений плода (повреждение почек) и маловодия, особенно если они используются после первого триместра. Эти лекарства должны быть прекращены до наступления беременности или как только беременность будет диагностирована.

Если женщины непреднамеренно принимала во время беременности ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, рекомендуется незамедлительно обратиться в перинатальный центр для детального экспертного ультразвукового исследования плода и дальнейшего консультирования.

Наиболее часто применяемыми пероральными препаратами первой линии для контроля артериального давления во время беременности являются лабеталол, метилдопа и нифедипин длительного действия. При выборе специфических

антигипертензивных средств следует учитывать профиль побочных эффектов у женщины, плода или новорожденного.

Все женщины, у которых во время беременности наблюдается артериальная гипертензия, нуждаются в срочном обследовании. После 20 недель гестации дифференциальный диагноз всегда должен подразумевать преэклампсию, которая определяет тактику дальнейшего акушерского и фетального ведения.

Целевой уровень систолического артериального давления во время беременности у женщины с инсультом в анамнезе должен быть ниже 140 мм рт. ст. дия и ниже 90 мм рт.ст. – диастолического.

Мониторинг давления необходим для того, чтобы обеспечить достижение целевых показателей, выявить раннее повышение артериального давления или белка в моче, указывающее на преэклампсию, и избежать тяжелой гипоперфузии.

Гестационная гипертензия и преэклампсия – нарушения, связанные с беременностью, которые часто требуют стационарного лечения, наблюдения за матерью и плодом, повторных лабораторных исследований, коррекции медикаментозного лечения и могут повлиять на сроки родов.

Преэклампсия является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующем. Для всех женщин с преэклампсией или гестационной гипертензией целесообразно длительное наблюдение за контролем артериального давления, поскольку повышается риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни или заболевания периферических артерий [53].

Статины для профилактики ишемического инсульта во время беременности

Хорошо известны преимущества применения статинов для вторичной профилактики инсультов вне беременности. Однако, их применение во время беременности не оправдано, поскольку нарушение липидной регуляции является физиологической адаптацией беременности. Развитие определенных клеток (например, миелина) и накопление жировой массы у плода зависят от липидного обмена. Во время беременности статины были классифицированы как категория

Х и противопоказаны, учитывая их потенциальную тератогенность. Большинство доказательств использования статинов во время беременности получены в результате исследований, сравнивающих исходы беременности женщин, случайно подвергшихся воздействию статинов во время беременности, с исходами беременности женщин, не подвергавшихся воздействию статинов. Результаты неоднозначны, поскольку некоторые исследования предполагают неблагоприятные исходы для плода и матери, связанные с применением статинов, особенно в первом триместре. В самом крупном когортном исследовании [54] использование статинов было связано со значительным повышением риска возникновения врожденных дефектов (ОШ = 1,79, 95% ДИ 1,43-2,23). Однако, эти результаты не были очевидны при правильном выборе пациентов и соответствующей коррекции на возраст, диабет и другие сопутствующие факторы (ОШ = 1,07, 95% ДИ 0,85–1,37). Канадские ученые Зарек и Корен [55] объединили результаты 6 контролируемых исследований и сообщили, что применение статинов во время беременности не увеличивало риск врожденных дефектов, хотя наблюдалось значительное увеличение риска выкидыша (ОШ = 1,35, 95% ДИ 1,04–1,75). В исследовании "случай-контроль" частота врожденных дефектов была несущественно выше в группе, подвергавшейся воздействию статинов (4,1% против 2,7%, ОШ = 1,5, 95% ДИ 0,5-4,5, P = 0,43), в то время как частота преждевременных родов, выкидыша или гибели плода была значительно выше в группе, подвергавшейся воздействию статинов [56]. Совсем недавно Karalis с соавторами [57] рассмотрели результаты 16 клинических наблюдений, когортных исследований, метаанализов и рандомизированных клинических исследований и пришли к выводу, что нет четких доказательств связи врожденных аномалий с использованием статинов во время беременности, предполагая, что они, вероятно, не являются тератогенными, и в то же время предупреждая, что их использования следует избегать. Учитывая, что эффекты статинов для вторичной профилактики инсульта накапливаются в течение многих лет, временное прерывание беременности вряд ли подвергнет беременную женщину краткосрочному вреду.

Интерпретация уровня липидов во время беременности ненадежна из-за нормальных физиологических изменений во время беременности и не должна использоваться для принятия решений о терапии. Кроме того, не следует регулярно определять уровень липидов в сыворотке крови во время беременности. Лечение дислипидемии первой линии включает в себя консультирование по вопросам здорового питания и физических упражнений.

Недостаточно данных о безопасности статинов при беременности и кормлении грудью. Целесообразно временно прервать терапию статинами до зачатия и на протяжении всей беременности.

Сроки повторного приема или нового назначения статинов для вторичной профилактики инсульта после родов должны быть индивидуализированы в зависимости от конкретных клинических обстоятельств (например, наличие состояний высокого риска, таких как недавно перенесенный инфаркт миокарда, совместимость с планами грудного вскармливания).

Ранее существовавший диабет и гестационный диабет для профилактики инсульта во время беременности

Женщины с гестационным диабетом подвергаются повышенному риску антенатального инсульта [58, 59], и могут быть подвержены риску будущего инсульта еще в течение 7 лет после родов [60]. В исследованиях, изучавших связь между гестационным диабетом и будущим риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, эта взаимосвязь ослабляется после корректировки на возраст и последующий диабет или менопаузальный статус [61]. Было показано, что диета с низким гликемическим индексом значительно снижает как уровень глюкозы в крови натощак, так и уровень глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи, по сравнению с контрольной группой, потребляющей продукты с промежуточным высоким гликемическим индексом среди женщин с гестационным диабетом и женщин без диабета в анамнезе [62]. Уровень 1-часовая постпрандиальной глюкозы крови $<7,8$ ммоль/л был связан с хорошим исходом беременности и был предложен в качестве разумного целевого уровня для женщин с гестационным диабетом [63, 64].

Женщины с диабетом во время беременности (ранее существовавший диабет 1-го или 2-го типа или гестационный диабет) нуждаются в частом и тщательном наблюдении со стороны междисциплинарной группы (если таковая имеется) для мониторинга осложнений со стороны матери и плода. Мониторинг гликемии, мониторинг других сосудистых факторов риска и контроль уровня глюкозы в течение всей беременности и послеродового периода должны соответствовать установленным рекомендациям [63].

Для женщин с инсультом в анамнезе тесты на толерантность к глюкозе могут быть рассмотрены ранее во время беременности (например, на 20 неделе вместо 24-28 недель), если они относятся к высокому риску гестационного диабета [35, 64].

Целесообразно рекомендовать женщинам, перенесшим инсульт в анамнезе и страдающим гестационным диабетом, обеспечить долгосрочное наблюдение для снижения будущего риска развития диабета и инсульта. У женщин, страдающих гестационным диабетом, повышен 10-летний риск развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

1.2.5 Рекомендации по ведению пациенток с ишемическим инсультом специфической этиологии во время беременности

Существуют ограниченные данные, связанные с лечением инсультов специфической этиологии, возникающих во время беременности, включая кардиоэмболический инсульт вследствие закупорки артерий сердечными эмболами, тромбоз церебральных венозных синусов, диссекцию шейных артерий вследствие продольного надрыва и расслоения стенки артерии с кровоизлиянием и формированием в месте разрыва гематомы, антифосфолипидный синдром и криптогенный инсульт (когда не удается установить точную причину инсульта). Доказательная база в основном состоит из ограниченных клинических наблюдений или отдельных случаев. Независимо от этиологии, общепринятая практика включает лечение либо пероральными антикоагулянтами, либо

антитромбоцитарными средствами (ацетилсалициловая кислота). Вне беременности диссекцию шейных артерий обычно лечат либо антагонистом витамина К, либо антитромбоцитарным препаратом (ацетилсалициловой кислотой) в течение 3-6 месяцев. Сообщения о случаях женщин, получавших лечение по поводу каротидных и позвоночных диссекций, происходящих как в антенатальном, так и в раннем послеродовом периоде, свидетельствуют о том, что используются одни и те же стратегии лечения [65] без сообщений о неблагоприятных последствиях для матери или ребенка. В случаях тромбозов церебральных венозных синусов, как аспирин, так и варфарин были использованы для вторичной профилактики среди 68 женщин, перенесших церебральный тромбоз до беременности [66].

Терапия беременных женщин с открытым овальным отверстием обычно включает ацетилсалициловую кислоту и НМГ на протяжении всей беременности. В некоторых случаях чрескожное закрытие может рассматриваться после первого триместра, хотя обычно закрытие не показано, поскольку отсутствуют доказательства его безопасности и эффективности во время беременности. Даже если эта процедура показана вне беременности, она сопряжена с краткосрочными рисками, а потенциальные выгоды накапливаются только через много лет.

Кардиоэмболический инсульт

При ситуациях, требующих длительной антикоагулянтной терапии вне беременности (например, искусственный сердечный клапан, внутрисердечный тромб), антикоагуляцию следует продолжать на протяжении всей беременности с учетом коррекции доз перед родоразрешением и проведением анестезии. Препарат выбора – НМГ.

Закрытие открытого овального отверстия во время беременности не рекомендуется. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ежедневно считается первой линией медицинской профилактики.

Если беременная пациентка с диагнозом открытого овального окна подвержена повышенному риску венозного тромбоза, то следует рассмотреть вопрос о профилактических дозах НМГ.

Тромбоз церебральных венозных синусов

При остром тромбозе церебральных венозных синусов, возникающем во время беременности, следует рассмотреть возможность лечения терапевтическими дозами антикоагулянтов (НФГ или НМГ) в течение оставшейся части беременности и не менее 6 недель после родов или до тех пор, пока не станет возможным переход на пероральную антикоагулянтную терапию.

Женщинам с тромбозом церебральных венозных синусов в анамнезе, не получающим в настоящее время антикоагулянтную терапию, могут быть рассмотрены профилактические дозы НМГ на протяжении всей беременности и по крайней мере через 6 недель после родов.

Диссекция шейных артерий

Антитромботическая терапия для профилактики инсульта рекомендуется всем пациентам с диагнозом диссекции экстракраниальной сонной или позвоночной артерии.

Существует неопределенность относительно сравнительной эффективности антитромбоцитарной терапии по сравнению с антикоагулянтной даже вне беременности. Любой из предложенных терапевтических подходов считается разумным. Все решения должны основываться на индивидуальном анализе риска/пользы. Если выбирают антикоагулянтную терапию, то НМГ является препаратом выбора.

Отсутствуют данные об оптимальной продолжительности антитромботической терапии и роли повторной визуализации сосудов в принятии решений. Решения могут основываться на индивидуальных клинических факторах.

Во время беременности варианты лечения цервикцефальной диссекции включают: а) только мониторинг (т. е. отсутствие лечения), б) низкие дозы АСК или в) антикоагулянты.

Низкие дозы аспирина могут быть рекомендованы для женщин с недавними диссекциями без тромба или хроническими диссекциями со сложной морфологией (например, остаточный лоскут, псевдоаневризмы).

Для женщин с инсультом в анамнезе, вызванным диссекцией, которые прекратили прием низких доз аспирина, следует рассмотреть вопрос о возобновлении лечения во время беременности и после родов.

В некоторых случаях (например, у женщин с диссекцией в период самого высокого риска тромбозов (перед родами и до 6 недель после родов) или у женщин с внутриартериальным тромбом) препаратами выбора являются НМГ.

Существующие на сегодняшний день данные не подтверждают рутинное кесарево сечение у женщин с предшествующей диссекцией шейной артерии. Кесарево сечение может рассматриваться, например, по акушерским показаниям или, если диссекция произошла во время родов во время предыдущей беременности. Требуется индивидуальное принятие решений и совместное консультирование неврологами и акушерами.

Антифосфолипидный синдром

Терапевтический подход при антифосфолипидном синдроме у женщин с инсультом в анамнезе включает терапевтические дозы антикоагулянтов или комбинация НМГ с низкими дозами аспирина.

Криптогенный инсульт

Для вторичной профилактики инсульта после криптогенного инсульта рекомендуются антитромбоцитарные препараты.

Женщины с инсультом в анамнезе нуждаются в более тщательном наблюдении на протяжении всей беременности и в раннем послеродовом периоде [67]. Необходима скоординированная совместная медицинская помощь с межпрофессиональной командой, включающей как экспертов по инсульту, так и акушеров-гинекологов вместе с пациентом и его семьей. Доказательная база для каждой рекомендации варьируется по своему объему и силе, отражая практические проблемы при проведении рандомизированных контролируемых исследований с этой конкретной подгруппой. Чтобы создать более прочную доказательную базу, необходимо призывать клиницистов собирать и обмениваться данными о ведении женщин с инсультом до беременности, документировать и сообщать об уходе и результатах для больших когорт.

1.3 COVID-19, тромбоз и беременность

Пандемия новой коронавирусной инфекции (Covid-19) оказала различное воздействие и на беременных женщин во всем мире [68]. Тромбоэмболические осложнения часто наблюдаются у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной Covid-19, особенно у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, требующих интенсивной терапии. Пневмония, вызванная Covid-19, характеризуется высокой распространенностью тромботических осложнений, которые связаны с более тяжелым течением заболевания и повышенной смертностью. Частота ВТЭ, ассоциированной с госпитализацией, особенно высока [68]. Также увеличилась частота артериальных тромбозов. Учитывая, что беременность — это протромботическое состояние, существуют опасения, что беременные женщины, инфицированные SARS-CoV-2 подвергаются повышенному риску тромбоэмболических осложнений во время беременности и послеродового периода у женщин [69]. В частности, отмечается более тяжелое течение заболевания у инфицированных Covid-19 беременных в третьем триместре, в возрасте >35 лет, с ИМТ >25, с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями (особенно сахарный диабет), а также у представителей этнических меньшинств. Имеются опубликованные сообщения о случаях коагулопатии [70] и тромбозов у беременных женщин, инфицированных инфекцией SARS-CoV-2 и пневмонией во время беременности [70]. В систематическом обзоре Serevante et al. было зарегистрировано три случая тромбоэмболических заболеваний, причем двое из них получили тромбопрофилактику [71]. В начале пандемии Перерия [72] опубликовал серию случаев из шестидесяти женщин, у которых во время беременности развилась инфекция SARS-CoV-2 с респираторным дистрессом, из которых двадцать пять женщин получали тромбопрофилактику низкомолекулярным гепарином. Сообщалось о двух эпизодах тромбоза глубоких вен. Также сообщается о серии случаев из Уханя [72] и Франции [73], когда у беременных женщин с тяжелой инфекцией COVID-19 не развилось никаких тромбоэмболических осложнений.

Неясно, получали ли эти женщины тромбопрофилактику. Аналогичным образом, в Великобритании Система акушерского надзора и отчет MBRRACE-UK о материнской смертности задокументировали случаи госпитализации беременных женщин с пневмонией, вызванной COVID-19. В экспресс-отчете, опубликованном в середине 2020 года, сообщалось о двух тромбоэмболических явлениях, способствующих материнской смерти [74], в обоих случаях женщины получали тромбопрофилактику. В соответствующей публикации той же группы было зарегистрировано 427 случаев беременных женщин, пораженных SARS-CoV-2, не было описано ни одного случая тромбоэмболических осложнений [75]. Сообщалось о тромботических осложнениях плаценты, связанных с коронавирусом. К ним относятся преэклампсия, преждевременные роды и HELLP-синдром, вследствие чего клиницисты должны проявлять бдительность в отношении этих осложнений у беременных женщин, поступивших с коронавирусной пневмонией. Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) выпустил клинические рекомендации уже на ранних стадиях пандемии, рекомендуя широкое применение тромбопрофилактики для беременных женщин, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2 [76]. Вероятно, это способствовало низкому уровню тромбоэмболии, наблюдаемому у беременных женщин Великобритании, пострадавших от инфекции SARS-CoV-2 [77]. Распространенность тромбоэмболических осложнений у беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2, которые не получают лечения с помощью тромбопрофилактики, остается неизвестной. Большинство организаций, осуществляющих надзор за беременными женщинами, включая RCOG и Американский колледж акушеров и гинекологов, дали рекомендации по тромбопрофилактике для женщин, поступивших с инфекцией SARS-CoV-2, что соответствует ведению небеременных при поступлении с пневмонией COVID-19. Руководящие документы в этой области сильно варьируются и основаны в основном на экспертном консенсусе. Для беременных женщин, у которых действительно развивается ВТЭ, лечение остается неизменным, женщинам предлагается лечение низкомолекулярным гепарином. RCOG выступает за

использование тромбопрофилактики для всех беременных женщин, поступивших в больницу с инфекцией SARS-CoV-2, будь то легкой, средней или тяжелой степени, на время их поступления. Женщинам с известной тромбофилией или тем, кто уже проходит профилактику НМГ, следует продолжать, и им может потребоваться расширенная или более высокая доза профилактики в зависимости от их оценки ВТЭ [78]. Для женщин, которым не требуется госпитализация, следует провести оценку риска в соответствии с существующим инструментом стратификации риска, который рассматривает инфекцию COVID-19 как временный фактор риска [76]. Тромбопрофилактику следует рассматривать в соответствии с существующими подходами к стратификации риска [1]. По мере поступления новых данных схемы тромбопрофилактики и лечения могут меняться, но до тех пор следует придерживаться существующих протоколов с осторожностью и прагматичностью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 50 женщин с венозными и артериальными тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе и 40 пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №10-21 от 17.06.2021). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были информированы о характере исследования, включении результатов обследования в научно-исследовательскую работу. Получено письменное информированное согласие.

Критериями включения в работу были:

- наличие венозного тромбоэмболического осложнения в анамнезе;
- наличие ишемического инсульта в анамнезе;
- наличие подтвержденной беременности после перенесенного тромботического события;
- наличие акушерских осложнений в анамнезе;
- возраст > 18 лет;
- согласие пациента принять участие в исследовании.

Критерии исключения:

- геморрагический характер инсульта в анамнезе;
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- злокачественные онкологические заболевания;
- психические заболевания;
- нежелание участвовать в исследовании.

2.1 Методы исследования

Клинико-лабораторное обследование включало инструментальные методы – дуплексное сканирование сосудов, ультразвуковое исследование (УЗИ), ЭХО-КГ; цветная доплерометрия маточно-плацентарных сосудов после 22 недели беременности, после 32 недели беременности – кардиотокография (КТГ). Проводились общепринятые методы, такие как клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, а также исследования системы гемостаза.

Исследование системы гемостаза

Лабораторный анализ системы гемостаза проводился поэтапно.

Рутинно выполняемые базовые анализы (этап 1) включали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, англ. aPTT); протромбиновое время (ПВ, англ. PT) по Квику; международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, D-димер и количество тромбоцитов (но не функция тромбоцитов). После выполнения этих базовых анализов переходили к следующему этапу (скрининговый этап).

Протромбиновое время по Квику и Активированное частичное тромбопластиновое время позволяют выявлять основные нарушения в экзогенном и эндогенном каскадах коагуляции и в общем каскаде коагуляции.

Удлинение ПВ происходит в случае дефицита фактора I (фибриноген), фактора II (протромбин), фактора V (проконвертин), фактора VII (проакселерин) или фактора X (фактор Стюарта). Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени указывает на дефицит фактора I (фибриноген), фактора II (протромбин), фактора V (проконвертин), фактора X (фактор Стюарта), фактора VIII (антигемофильный фактор A), фактора IX (антигемофильный фактор B), фактора XI (фактор Розенталя) или фактора XII (фактор Хагемана).

Скрининговые анализы (этап 2) были необходимы для решения следующих вопросов:

- (1) Есть ли какие-либо лабораторные признаки нарушения гемостаза?
- (2) Какой компонент системы гемостаза скомпрометирован?

(3) В каком направлении должно быть проведено дальнейшее лабораторное исследование?

Скрининговые анализы включали оценку параметров VWF (активность VWF и антиген VWF), активность фактора XIII, скрининг на волчаночный антикоагулянт (ВА) по крайней мере двумя анализами (например, ВА-чувствительный АЧТВ и разбавленный яд гадюки Рассела), а также обнаружение повышенного фибринолиза (Д-димер).

Глобальные тесты оценки системы гемостаза, такие как тромбозластография и тест генерации тромбина, также исследовались на данном этапе и помогали в диагностике тромбоза и посттромботического синдрома.

Этап 3 обследования системы гемостаза был ориентирован на определенные проблемы и включал в себя такие тесты, как активность факторов свертывания, агрегация тромбоцитов, ристоцетин-индуцированная агглютинация тромбоцитов. Данный этап обеспечил дальнейшее понимание аномалий скрининговых тестов и позволял осуществить более точный мониторинг антитромботического лечения. Кроме того, на данном этапе проводилось определение активности протеинов С и S, резистентность к активированному белку С. При удлинении АЧТВ или подтверждении циркуляции волчаночного антикоагулянта проводилось определение антифосфолипидных антител.

На 4 этапе исследования системы гемостаза проводился молекулярно-генетический анализ для выявления полиморфизмов или мутаций различных факторов свертывания крови (например, фактора V Лейден, протромбина G20210A), фибринолитических компонентов (например, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 со вставкой 4G/5G/делеционный полиморфизм в положении -675 в его промоторе), или рецепторов адгезии или агрегации тромбоцитов (например, GPIb-IX-V, aIIb β 3, α 2 β 1).

Диагностика тромбофилических нарушений

Тромбофилия – это медицинский термин, используемый для описания состояния нарушений свертывающей системы, при котором кровь имеет повышенную склонность к свертыванию, что может приводить к развитию

тромбоза.

Тромбофилия подразделяется на генетическую и приобретенную.

Диагностика антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это одно из самых распространенных приобретенных тромбофилических состояний. Это аутоиммунное заболевание, которое диагностируется на основании клинических и лабораторных критериев, включая персистенцию антител, направленных к фосфолипидам (Рисунок 2.1).

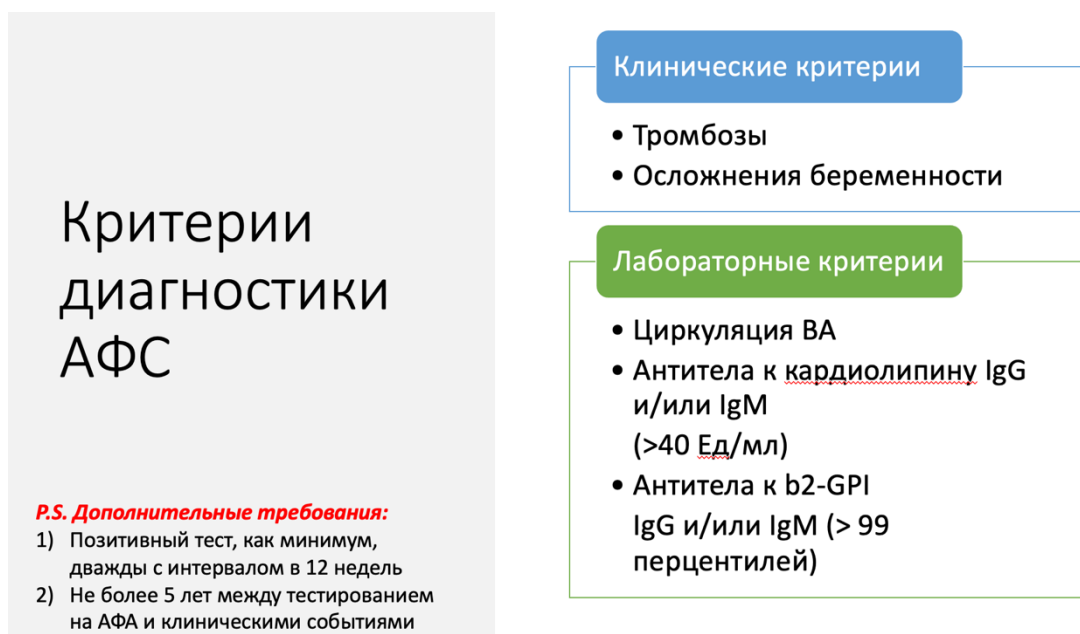


Рисунок 2.1 – Критерии диагностики АФС

Клинические критерии включают в себя венозные и артериальные тромбозы, а также осложнения беременности, которые представлены в Таблице 2.1.

Диагноз АФС ставится только при наличии клинических и лабораторных критериев. Лабораторные критерии включают в себя наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину и b2-гликопротеину 1, изотипы IgG и IgM, оба в высоких титрах. Антифосфолипидные антитела включают в себя гетерогенную группу аутоантител:

- 1) АФА согласно критериям АФС
 - Антитела к кардиолипину (IgG/IgM)
 - Анти- β 2GPI (IgG/IgM)
 - Волчаночный антикоагулянт
- 2) Другие АФА, не соответствующие официальным критериям
 - Антитела к кардиолипину IgA
 - Анти- β 2GPI IgA
 - Анти-annexin A2
 - Анти vimentin/cardiolipin complex
 - Анти-annexin A5
 - Антифосфатидилэтаноламин
 - Антифосфатидилинозитол
 - **Анти PT/PS ***
 - **Анти- β 2GPI Домен I ***

Таблица 2.1 – Клинические критерии АФС

Клинические критерии АФС	
Сосудистый тромбоз	Осложнения беременности
1) Артериальный тромбоз, включая цереброваскулярные нарушения, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, амавроз 2) Венозные тромбозноэмболические нарушения, включая тромбоз глубоких вен, легочную эмболию или тромбозы мелких сосудов 3) Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда	1) одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроках 10 и более недель беременности; 2) одни и более преждевременные роды до 34 недель беременности с рождением морфологически нормального плода вследствие: а) эклампсии или тяжелой преэклампсии или б) тяжелой фетоплацентарной недостаточностью; 3) три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности до 10 недель с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери

Наличие антифосфолипидных антител (АФА) должно быть официально подтверждено. Их диагностика проводилась иммуноферментным методом (ИФА)

соответственно рекомендациям Международного Общества по тромбозу и гемостазу (англ. International Society Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Для диагностики волчаночного антикоагулянта, к сожалению, нет золотого стандарта. Нет одного какого-либо теста чувствительного для ВА. Существует опасность гипердиагностики ВА при использовании разных методов. Наиболее рекомендованные – это время с разведенным ядом гадюки Рассела (англ. Diluted Russel venome time, dRVVT) или определение АЧТВ с силиконовым реактивом. Эукариновое и каолиновое время не рекомендованы, нет стандартизированных тест систем для этих методов. Обязательным является подтверждение наличия антител и ВА через 12 недель, это позволяет исключить транзиторную природу АФА. Данные диагностические подходы применяются при диагностике АФС на кафедре акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Сеченовского Университета (зав.каф. профессор, академик РАН, А.Д. Макацария) с сентября 1997 г.

Как тестировать ВА:

- Скрининговый тест (dRVVT или aPTT)
- Смешивающий тест (1) для исключения дефицит факторов свертывания; (2) при приеме VKA для исключения ложноположительных)
- Подтверждающий тест (нейтрализация при добавлении экстра-фл)
- Повторить через 12 недель

Для подтверждения диагноза АФС требуется проявление хотя бы одного из клинических симптомов и одного из лабораторных критериев.

Наследственная тромбофилия

Белки свертывания крови, как и все белки, образуются путем соединения цепи аминокислот. Порядок аминокислот в цепи составляет определенный белок; этот порядок определяется генами. Гены состоят из ДНК, которая содержит генетический код человека. ДНК – это молекула, имеющая форму витой лестницы и состоящая из триллионов химических оснований. Эти химические основания организованы в наборы по три и “читаются” организмом подобно предложению. А, Т, G и С-это “буквы” “алфавита” ДНК, или кода; они

обозначают химические вещества аденин, тимин, гуанин и цитозин соответственно, которые составляют химические основы ДНК. Каждый трехбуквенный код представляет определенную аминокислоту. Сегмент участка ДНК кода выглядит таким образом: ACG-CGG-ACG-GTT-CAA-CCC. Исходя из этого, создается цепочка аминокислот, которая образует белок. Проблемы возникают при наличии орфографической ошибки (мутации) в коде ДНК. Мутации в коде ДНК могут привести к неправильному назначению аминокислоты и неправильному функционированию этого гена. Например, вот так выглядит ДНК с мутацией вследствие изменения расположения аминокислоты: ACG-CAG-ACG-GTT-CAA-CGG. Если происходит неправильное расположение аминокислот, синтезируемый белок меняется. Это изменение может привести к тому, что белок будет иметь другую форму или может привести к тому, что организм будет производить слишком много белка, поэтому функция его будет другой.

Наследственная тромбофилия наблюдается в тех случаях, когда мутация ДНК в гене фактора свертывающей системы приводит к тому, что организм производит слишком много или слишком мало белка свертывания крови белка свертывания крови, который не функционирует правильно. Наиболее распространенными мутациями ДНК являются мутации в генах фактора V Лейдена и протромбина G20210A. Около 5% (1 из 20) людей белой расы имеют мутированный фактор V Лейдена, чаще у лиц европейского происхождения. В Соединенных Штатах примерно 1-2% (от 1 к 100 до 1 к 50) афроамериканцев, латиноамериканцев и коренных американцев также имеют эту мутацию. Фактор V Лейден редко встречается у азиатов. При данной мутации фактор V становится нечувствительным к нейтрализующему действию протеинов C и S. В результате того, что фактор V не расщепляется, он длительное время остается в кровеносном русле и усиливает тенденцию к тромбообразованию. Мутация была названа в честь города Лейден, где проводились исследования первой семьи, у которых обнаружили данную мутацию.

Изменение гена протромбина (II фактора свертывания) наблюдается у 2-4%

(или от 1 к 50 до 1 к 25) европеоидов и чаще встречается у лиц европейского происхождения. В Соединенных Штатах примерно 0,4% (примерно 1 из 250) афроамериканцев также имеют эту мутацию. Мутация протромбина G20210A встречается редко в других группах. Носители мутации в гене протромбина, производят больше белка протромбина, чем обычно. Поскольку в крови больше протромбина, это увеличивает склонность к свертыванию.

Диагностические тест-системы, используемые в исследовании:

Измерение уровня D-димера проводилось на приборе латекс-тест Dimertest, Agen, Австралия.

– определение уровня антитромбина III и протеина С методом синтетических хромогенных субстратов Stago, Франция на спектрофотометре с длиной волны 405 нм на приборе ST 88 Diagnostica Stago;

– АЧТВ на приборе «Hellige» Германия;

– определение фибриногена;

– определение агрегации тромбоцитов (АДФ и ристомидин), растворимых комплексов мономеров фибрина (PKMФ) на приборе Axis-ShieldAS Норвегия ANTOS 2020;

– оценка показателей гемостаза на приборе тромбоэластограф «Hellige» (Германия): “r+k” (хронометрический показатель), “ma” (максимальная амплитуда), “ИТП” (индекс тромбодинамического потенциала) с целью оценки хронометрических и структурных параметров коагуляции;

– агрегация тромбоцитов исследовалась на агрегометре Payton (США) по методу Born;

– оценка функции системы протеина С коагулометрическим методом с использованием коммерческих наборов «Парус-тест» фирмы «Технология-Стандарт», Барнаул, Россия;

– определение активности факторов свертывания VII, VIII, IX, XI крови и фактора Виллебранда на анализаторе Severon Alpha (Technoclone GmbH Австрия).

2.2 Специфические методы диагностики тромбозов

Тромбозы глубоких вен (ТГВ)

Дуплексная ультрасонография – стандартный тест визуализации для диагностики ТГВ. Это визуализирующий тест, использующий звуковые волны для изучения потока крови в венах. Позволяет обнаружить закупорки или сгустки крови в глубоких венах.

Анализ крови на Д-димер или маркер фибринолиза. Если тест на Д-димер отрицательный, это означает, что у пациента, вероятно, нет тромбоза.

Контрастная венография – особый вид рентгенографии, при котором контрастное вещество вводится в большую вену стопы или лодыжки для лучшей визуализации глубоких вены нижних конечностей. Это самый точный тест для диагностики тромбозов, но это инвазивная процедура, а значит, это медицинский тест, который требует от врачей использования инструментов для проникновения в организм. Поэтому этот тест был в значительной степени заменен дуплексной ультрасонографией, и он используется только у определенных пациентов. Использовали только вне беременности

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

Компьютерная томографическая ангиография легких (КТПА) – особый вид рентгенологического исследования, который включает введение контрастного вещества (в вену). Этот тест может дать изображение кровеносных сосудов в легких. Это стандартный тест визуализации для диагностики ТЭЛА.

Вентиляционно-перфузионное сканирование (V/Q) – специализированный тест, который использует радиоактивное вещество для визуализации части легких, которые получают кислород (вентиляционное сканирование) и кровотока (перфузионное сканирование). Используется макроагрегат альбумина, меченого технецием, он не заполняет просвет непроходимых легочных артерий и артериол и позволяет увидеть различия между вентиляцией и перфузией. Больной вдыхает смесь, содержащую инертный радиоактивный газ, например, ксенон или аэрозоль технеция. Далее сопоставляют результаты. Например, если есть сгустки в

некоторых кровеносных сосудах в легких, сканирование V/Q может показать нормальное количество кислорода, но низкий приток крови к частям легких, обслуживаемым свернувшимися кровеносными сосудами. Для ТЭЛА характерно наличие дефекта перфузии при сохраненной вентиляции пораженных сегментов легких. V/Q позволяет определить локализацию, форму и размер невентилируемых участков легких. Этот тест используется, когда КТПА недоступен или когда тест КТПА не должен проводиться, поскольку он может быть вреден для конкретного пациента. Отсутствие нарушения легочного кровотока позволяет исключить ТЭЛА.

Легочная ангиография – особый вид рентгенологического исследования, который требует введения катетера в вену (чаще в паху) и в артерии внутри легкого с последующим введением контрастного вещества через катетер. Метод дает изображения кровеносных сосудов в легких и является наиболее точным тестом для диагностики ТЭЛА. Однако это инвазивный тест, поэтому он используется только у определенных пациентов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) использует радиоволны и магнитное поле для получения изображений легких, но этот тест обычно рекомендован для определенных пациентов, таких как беременные женщины или пациенты, где использование контрастного материала является вредным.

Во время беременности основными методами диагностики ТГВ или ТЭЛА являются:

- доплеровская ультрасонография или КТ для диагностики ТГВ. КТ с введением контрастного вещества рекомендуется при подозрении на тромбоз глубоких вен в послеродовом периоде. Проводится при отсутствии нарушений по данным доплеровского исследования, но подозрении на тромбоз;
- спиральная компьютерная томография (СКТ) для диагностики ТЭЛА используется чаще, чем вентиляционно-перфузионное сканирование, так как при КТ радиационная нагрузка ниже, а чувствительность одинакова. Если диагноз ТЭЛА остается сомнительным, то необходимо выполнить ангиографию легочной артерии.

2.3 Методология статистического анализа данных исследования

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM JAMOVl версия 1.2.27.0.

При проведении анализа данных применялись стандартные методы описательной статистики с представлением количественных результатов в виде медианы (Me) и квартилей значений ([Q1-Q3]), а также выражением частоты встречаемости признака в % и абсолютных значениях (n) для качественных переменных.

Для сравнения качественных признаков в работе использовались таблицы сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом диапазоне наблюдений хотя бы в одной ячейке менее 10, но более 5, рассчитывался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; при менее 5 ожидаемых наблюдениях в оценке уровня значимости различий применялся точный критерий Фишера.

Характер распределения количественных данных в представленном исследовании анализировали с помощью критерия Шапиро-Уилка, в виду численности наблюдений, не превышающей 50 в исследуемой и контрольной группах. Из-за отличных от нормального распределений количественных показателей последующее сравнение по количественным признакам проводилось с применением W-критерия Уилкоксона.

Статистически значимыми в настоящем исследовании выступали уровни p в диапазоне менее 0,050.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с дизайном работы было обследовано 50 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и венозными и артериальными тромбозами в анамнезе (основная группа исследования), из них выделена подгруппа женщин, у которых тромбоз произошел во время беременности (n=24). Контрольную группу составили 40 здоровых беременных женщин.

Представленные в основной группе пациентки (n= 50) – это женщины с осложнениями беременности, у которых в анамнезе наблюдались венозные и/или артериальные тромбозы.

Основные демографические характеристики пациенток представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Характеристика пациенток 1-й группы (n=50)

Показатели	Значения
Возраст в годах, Me [Q1-Q3]	33,0 [30,0-37,0]
Вес в килограммах, Me [Q1-Q3]	65,0 [61,0-71,0]
Рост в сантиметрах, Me [Q1-Q3]	165,0 [162,0-169,0]
Курение, n (%)	5 (10)
Количество сигарет в день, Me [Q1-Q3]	15,0 [7,5-17,5]
Примечания: Me – медиана, [Q1 – Q3] – верхний и нижний квартили, n – абсолютные значения признака.	

Возраст пациентов колебался в среднем от 30 до 37 лет. В 10% пациентки являлись курильщиками, выкуривающими в день до 15,0 [7,5-17,5] сигарет.

Из сопутствующих заболеваний у 7 (14%) женщин наблюдались аутоиммунные заболевания, у 1 (2%) – пролапс митрального клапана, у 1 (2%) – дефект межжелудочковой перегородки, у 4 (8%) – артериальная гипертензия, у 3 (6%) – избыточная масса тела и у 3 (6%) – ожирение.

Из аутоиммунных заболеваний (7) в большинстве случаев наблюдался аутоиммунный тиреоидит (4). Из других аутоиммунных заболеваний были псориаз (1), ревматоидный артрит (1), узелковая эритема (1).

Из 50 обследованных женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями

в анамнезе венозные тромбозы встречались у 43 женщин, в то время как артериальные – у 7 пациенток. У одной из пациенток в анамнезе были одновременно и артериальные, и венозные тромботические события.

3.1 Анатомическая локализация тромбозов

У женщин наблюдались тромбозы различной локализации (Таблица 3.2), из которых преобладали тромбозы глубоких вен.

Таблица 3.2 – Локализация артериальных и венозных тромбозов у женщин с акушерскими осложнениями и тромбозами (n=50)

Локализация тромбоза	Кол-во случаев
Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, в т.ч:	24 (48%)
✓ ТГВ + тромбофлебит поверхностных вен	5 (10%)
✓ ТГВ + тромбоз нижней полой вены	1 (2%)
✓ ТГВ + ТЭЛА	3 (6%)
✓ ТГВ + мезентериальных вен	1 (2%)
Тромбоз венозных синусов головного мозга	1 (2%)
Тромбоз нижней полой вены, в том числе:	2 (4%)
✓ тромбоз нижней полой вены + ТГВ	1 (2%)
✓ тромбоз нижней полой вены + ТЭЛА	1 (2%)
ТЭЛА, в т.ч.:	4 (8%)
✓ ТГВ + ТЭЛА	3 (6%)
✓ тромбоз нижней полой вены + ТЭЛА	1 (2%)
Тромбозы вен малого таза, в том числе:	6 (12%)
✓ Тромбоз вен параметрия	4 (8%)
✓ ТГВ яичниковых вен	1 (2%)
✓ Тромбоз геморроидальных вен	1 (2%)
Тромбоз воротной вены	1 (2%)
Тромбоз мезентериальных вен	2 (4%)
Тромбоз верхней конечности	6 (12%)
Ишемический инсульт	6 (12%)
Тромбоз подколенных артерий	1 (2%)
Примечания: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.	

Как упоминалось выше, у 43 (86%) из 50 женщин основной группы исследования наблюдались венозные тромбозы. Из них у 17 (34%) пациенток – илеофemorальные тромбозы. При этом у 9 (18%) женщин илеофemorальный тромбоз случился во время беременности (в двух случаях дополнительным провоцирующим фактором риска был авиаперелет; в пяти – беременность

наступила после ЭКО). В трех случаях илеофemorальный тромбоз произошел после выскабливания по поводу неразвивающейся беременности, у пяти женщин – на фоне приема КОК. У одной беременной в анамнезе был тромбоз венозных синусов головного мозга на фоне приема КОК в течение 3-х лет (принимала варфарин). У 3 (6%) женщин тромбоз глубоких вен произошел после инфекции (хламидийная инфекция; перитонит). В 5 (10%) случаях тромбоз глубоких вен произошел после оперативного вмешательства (аппендэктомия; холецистэктомия; лапароскопическая резекция кисты яичника; лапаротомия после апоплексии яичника; консервативная миомэктомия). У 3 (6%) женщин тромбоз глубоких вен голени или бедра произошел после родов. В 6 (12%) случаях наблюдался тромбоз вен верхних конечностей, при этом в 1 (2%) случае – в послеродовом периоде, еще в 1 – на фоне снижения уровня антитромбина и циркуляции волчаночного антикоагулянта, в 4 (8%) – катетер-ассоциированный тромбоз подключичной вены). У одной женщины тромбоз супраренального отдела нижней полой вены и ТЭЛА произошли после переливания свежзамороженной плазмы и оперативного вмешательства после разрыва миоматозного узла и внутрибрюшного кровотечения. У 1 (2%) женщины – билатеральный илеофemorальный флеботромбоз и окклюзивный тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены (до устьев почечных вен) произошел после экстренного оперативного родоразрешения в связи с тяжелой преэклампсией. В 3 (6%) случаях наблюдался тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, еще в 1 (2%) – ТЭЛА и тромбоз нижней полой вены. У 4 (8%) женщин – тромбозы вен параметрия, из них в 3 (6%) случаях после ЭКО. В 1 (2%) случае произошел тромбоз воротной вены у беременной женщины на сроке 33 недели на фоне covid-19 инфекции. У 2 (4%) женщин наблюдался тромбоз мезентериальных вен во время беременности на фоне приема профилактической дозы антикоагулянтов. У 1 (2%) женщины тромбоз яичниковой вены произошел после выскабливания по поводу неразвивающейся беременности. У 1 (2%) женщины во время беременности случился тромбоз геморроидальных вен.

3.2 Акушерский анамнез пациенток с тромбозами и осложнениями беременности в анамнезе

Помимо тромбозов, в анамнезе пациенток данной группы исследования были акушерские осложнения. У некоторых пациенток одновременно было несколько потерь плода в анамнезе. В общей сложности до обращения в клинику в анамнезе у 50 пациенток были 108 беременностей, которые завершились своевременными родами с рождением живого здорового ребенка в 6 случаях, преждевременными родами с рождением живого плода завершилось 11 беременностей, потерями плода до 10 недель – 57 случаев, потерями плода от 10 до 20 недель – 19, антенатальной гибелью плода после 20 недели – 10. Задержка внутриутробного роста плода в анамнезе наблюдалась в 6 случаях, которые сопровождалась преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в 1 случае, тяжелой преэклампсией – 5 (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Акушерский анамнез пациенток основной группы (до включения в исследование) (n=50 женщин, 108 беременностей)

Показатели	Терапия – (n=108 беременностей)
Своевременные роды с рождением живого здорового ребенка, n (%)	6 (5,6%)
Преждевременные роды с живорождением, n (%)	11 (10,2%)
Потери плода до 10 недель в анамнезе, n (%)	57 (52,8%)
Потери плода 10-20 недель в анамнезе, n (%)	19 (17,6%)
АГП после 20 недель в анамнезе, n (%)	10 (9,3%)
Тяжелая преэклампсия, n (%)	5 (4,6%)
ЗРП, n (%)	6 (5,6%)
ПОНРП	1 (0,9%)

Примечания: АГП – антенатальная гибель плода, ЗРП – задержка роста плода, n – абсолютные значения признака, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

3.3 Тромбофилия у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе

Согласно данным обследования на приобретенную и генетическую тромбофилию пациенток 1-й группы, тромбофилия высокого и низкого

тромбогенного риска встречалась у большинства женщин (Таблица 3.4). Хочется отметить, что у большинства женщин (28) обследование на приобретенную или генетическую тромбофилию было выполнено уже после развившихся тромбоэмболических событий, несмотря на наличие в анамнезе акушерских осложнений.

Таблица 3.4 – Исследование тромбофилических дефектов у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе (n=50)

Показатели	Пациентки n (%)
Генетическая тромбофилия высокого риска, n (%)	10 (20%)
Генетические дефекты высокого и низкого тромбоэмболического риска, n (%)	39 (78%)
<i>Генетические дефекты, n (%):</i>	
- мутация Лейдена, в том числе:	6 (12%)
гомозиготная форма, n	3 (6%)
гетерозиготная форма, n	3 (6%)
- мутация протромбина G20101A, в том числе:	4 (8%)
гомозиготная форма, n	1 (2%)
гетерозиготная форма, n	3 (6%)
- мутация протромбина T165M, в том числе:	11 (22%)
гомозиготная форма, n	4 (8%)
гетерозиготная форма, n	7 (14%)
- полиморфизм в гене PAI-I, в том числе:	24 (48%)
гомозиготная форма, n	16 (32%)
гетерозиготная форма, n	8 (16%)
- мутация Лейдена и протромбина G20101A	0
- мутация Лейдена и протромбина T165M	0
- мутация Лейдена и PAI-I	1 (2%)
- мутация протромбина G20101A и T165M	0
- мутация протромбина G20101A и PAI-I	2 (4%)
- мутация протромбина T165M и PAI-I	5 (10%)
Дефицит антитромбина, n (%)	1 (2%)
Дефицит протеина C, n (%)	1 (2%)
Дефицит протеина S, n (%)	4 (8%)
Антифосфолипидный синдром, n (%):	18 (36%)
- ВА, n (%)	11 (22%)
- Антитела к b2-GPI, низкий титр, n (%)	6 (12%)
- Антитела к b2-GPI, высокий титр, n (%)	8 (16%)
- Антитела к кардиолипину, низкий титр, n (%)	3 (6%)
- Антитела к кардиолипину, высокий титр, n (%)	3 (6%)
<i>Triple positivity</i>	3 (6%)
<i>Double positivity</i>	6 (12%)
<i>Double positivity</i> с некритериальными антителами	7 (14%)

Продолжение Таблицы 3.4

Некритериальные антифосфолипидные антитела:	
антитела к PS-PT, n (%)	7 (14%)
антитела к аннексину V, n (%)	6 (12%)
антитела к протромбину	2 (4%) – 1
- мутация Лейдена + АФА, n (%)	3 (6%)
- мутация протромбина G20101A + АФА, n (%)	1 (2%)
- мутация протромбина T165M + АФА, n (%)	4 (8%)
- полиморфизм в гене PAI-I + АФА, n (%)	9 (18%)
Повышение фактора Виллебранда и F8	2 (4%)
Примечания: PAI-I – ингибитор активатора плазминогена I типа; АФА – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антиген; b2-GPI – бета2-гликопротеин I; PS-PT – фосфатидилсерин-протромбин; F8 – фактор свертывания 8; n – абсолютные значения признака.	

Генетическая тромбофилия высокого тромбоэмболического риска, к которой относятся гомозиготные формы мутаций в гене фактора V Лейден и в гене фактора II G20210A, или сочетание гетерозиготных форм этих мутаций, а также дефицит антитромбина (может быть приобретенным), дефицит протеинов C и S (могут быть и приобретенными), была диагностирована у 10 (20%) женщин. Однако, из вариантов генетической тромбофилии, мутация Лейдена в гене фактора V наблюдалась у 6 (12%) пациенток, из них гомозиготная форма у 3 (6%) женщин. Мутация в гене протромбина G20101A – у 4 (8%) пациенток, из них гомозиготная форма также у 1 (2%) женщин. У 1 (2%) пациентки был выявлен дефицит антитромбина. Дефициты протеина C и S – были диагностированы у 1 (2%) и 4 (8%) соответственно.

Помимо данных генетических дефектов системы гемостаза, были проведены исследования на наличие других наследственных полиморфизмов, тромботический риск которых неизвестен и продолжает изучаться. Мутация в гене протромбина Thr165Met была диагностирована у 11 (22%), гомозиготный полиморфизм в гене PAI-I – у 16 (32%) женщин с тромбозами. Кроме того, у пациенток основной группы исследования встречались сочетанные варианты генетических дефектов: протромбина G20101A и PAI-I 4G/4G – у 2 (4%), FV Лейдена и PAI-I 4G/4G – у 1 (2%), мутация протромбина Thr165Met и PAI-I – 4G/4G – у 5 (10%) женщин.

Циркуляция АФА была диагностирована в 18 (36%) случаев, при этом

циркуляция ВА была выявлена у 11 (22%) пациенток, антитела к кардиолипину – у 12 (24%) женщин (в низком титре встречался у 6%, а высоком – у 6%), антитела к b2-GPI – у 14 (28%) пациенток (у 12% женщин – низкий титр антитела, у 16% – высокий титр). Тройная позитивность (одновременная циркуляция ВА, антитела к кардиолипину и b2GPI) встречалась у 3 (6%) женщин, двойная (одновременное присутствие двух различных типов афа) – у 6 (12%) женщин и двойная позитивность некртериальных и критериальных антифосфолипидных антител в высоком титре у 7 (14%) женщин.

Антифосфолипидные антитела, не относящиеся к официальным лабораторным критериям АФС, однако, имеющие клиническое значение (так называемые некртериальные АФА) были диагностированы у 15 (30%) женщин с тромбозами. Из них антитела к фосфатидилсерин-протромбину были выявлены – у 14%, антитела к аннексину V– у 12% пациенток и антитела к протромбину – у 4%.

3.4 Общая характеристика пациенток с венозными тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе

Подробная характеристика женщин первой группы с венозными тромбозами представлена в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Характеристика пациентов с венозными тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе (основная группа исследования)

Тромбоз	Провоцирующий фактор	Акушерский анамнез	Исход последней беременности	Тромбофилия
Илефemorальный тромбоз слева в 1 триместре + тромбофлебит вен голени в послеродовом периоде (Рецидив) (Романова)	ЭКО; Беременность (7 нед); (прием только аспирина); Ожирение (ИМТ 34) Артер гипертензия Послеродовый	1 – потеря плода 7 нед (аспирин)	2- я беременн – тромбоз; Преждевре нные операт роды, плод живой (НМГ + аспирин) – терапия началась	ВА, антитела к b2GPI низкие титры в анамнезе, РАІ-І гомозигота (обследование после тромбоза во время 2 бер)

	период – преждевр 30 нед	роды	после тромбоза с 1 триместра	
Окклюзионный тромбоз задней большеберцовой вены слева, окклюзионный тромбоз малой бедренной вены справа. Тромбофлебит ствола, притока БПВ на голени справа. (Стрелкова)	Беременность (9-я неделя); Ожирение (ИМТ 35) 39 лет	3 потери плода до 10 нед. Тромбоз произошел во время 4-й беремен. (без терапии)	4-я берем – Своевременны е роды, живой плод. НМГ после тромбоза леч доза, с 1 триместра	ВА (<i>обследование после обращения в клинику – уже после тромбоза во время 4 берем</i>)
ТГВ левой голени	КОК (Джес) (<i>Обследование после тромбоза проведено не было</i>)	АГП в 32 недели (на фоне профил дозы клексана)	АГП в 32 недели (НМГ были отменены в 26 нед в связи с недостат кол-вом баллов), проф доза НМГ, 1 трим	ВА + антитела к b2GPI низкий титр + FV het, PAI-I het, фол цикл (<i>обследование после АГП – не после тромбоза</i>)
Тромбоз супраренального отдела нижней полой вены после гемотрансфузии. ТЭЛА	Спонтанный разрыв миоматозного узла, Внутрибрюшное кровотечение. Гемотрансфузия; Операция; Антиноклеар антитела. АИТ	Снижение овариального резерва после кровотечения . Первичное бесплодие. Отсутствие имплантации при ЭКО (без антикоагул)	Своевр роды, живой плод; Беременность после ЭКО на фоне леч дозы НМГ, с 1 триместра	Антитела к b2GPI, высокие титры
Тромбоз синусов головного мозга (вне беременн)	Тромбоз на фоне приема КОК в теч 3 лет (до планирования беременности)	1 бер – потеря плода 18 нед (антикоагуля нты не назначались в связи с отсут баллов)	2 бер – Своевременны е опер роды, живой здоровый ребенок. НМГ до зачатия	(<i>обследование после тромбоза</i>). Тромбофилии не было выявлено
Флотирующий тромбоз + ТЭЛА (вне беременн)	После ДТП (тромбоз был до беременности)	2 потери плода до 10 недель (без терапии)	3-я – неразв бер 9 недель (<i>на фоне профил дозы НМГ 0.4</i>).	мутация протромбина Т165М, PAI-I гомозигота (<i>обследование после потерь плода</i>)
Тромбоз вен параметрального сплетения	КОК (Силуэт); Перелет	2 потери плода – 1 на сроке 9 нед	3-я бер – своевремен роды, реб жив,	мутация протромбина Т165М гом

(вне беременн)		(без терапии); 2 – в 16 нед (на фоне аспирина)	на фоне НМГ сред доза, с 1 трим	(обследование после потерь плода)
ТГВ нижних конечностей Во время 3-й бер) (Готтвальц)	ЭКО; 3-я беременность (тромбоз в 8 нед после ЭКО); Профил доза НМГ	2 потери плода до 10 нед. после ЭКО (трубный фактор бесплодия)	3 – Преждевре нн оператив роды, ЗРП. Ребенок недонош, живой (аспирин + НМГ, проф дозы) после 8 нед	Антитела к b2GPI и к аннексину V; РАI-I гомозигота (обследование после потерь плода)
ТГВ в послеродовом периоде после 1 бер	Послеродовый период	1 потеря плода в 16 нед. (без терапии)	2-я беременн – на фоне НМГ и аспирина, с 1 триместра, нарушен МПК и ППК, своевр роды, ребенок жив	ВА + Антитела к ab2GPI, высокий титр + антитела к CL, аннексину V и PS-PT (обследование после тромбоза)
Тромбоз яичниковых вен (после 3-й берем)	Хирургическ вмешат (выскабливание полости матки (самопроизв выкидыш); Аутоимм тиреодит	3 выкидыша до 10 недель. После 3-го – тромбоз яичниковых вен. (без терапии)	4-я берем – соевр роды, реб жив; на фоне проф НМГ, с 1 триместра	Антитела к аннексину V; Дефицит протеина S; РАI-I гомозигота (обследование после тромбоза плода)
Тромбоз вен параметрия (во время 2-й берем) (Воронина)	ЭКО; Беременность (9 нед); Курение	Бесплодие (муж фактор); Далее – 2 потери плода 6-7 нед (без терапии)	3-я бер после ЭКО. Своеврем роды, нарушение МПК в 38 нед; НМГ с 1 триместра. Реб живой	Анттела к аннексину V, PS- PT (обследование после тромбоза)
ТГВ правой нижней конечности (вне беременности)	Хируог вмешат (холецистоэктоми я); Артер гипертензия	1 потеря плода 12 недель (без терапии)	2-я берем – соевр роды, реб живой (НМГ) с 1 триместра	Мутация протромбина G20101A (обследование после 1-й потери плода)
Тромбоз подключичной вены катетер- ассоциированный (вне беременности)	Катетер- ассоциированный ; Перитонит; Хирург	1-я беременность – трубная (тубэктомия слева). 2,3,4 –	5-я беременн – своевремен роды, реб жив (беременн на НМГ) с 1	Антитела к b2GPI, высокий титр (обследование после потерь плода)

	вмещательст (аппендэктомия), остановка сердца во время операции; Гемотрансфузия	самопр выкидыши на ранних сроках (без антикоагул)	триместра	
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (во время 1-й берем)	Беременность (21 нед); АИТ; Отягощ семейн тромб анамнез;	1 – АГП 21 недель (во время этой берем был тромбоз)	2-я – преждевр роды, ФПН, нарушение МПК И ППК (НМГ с 16 нед) Дефицит АТ был выявлен только во время 2-й беременн	Мутация протромбина Т165М; Снижение уровня антитромбина (<i>обследование после тромбоза</i>)
Тромбоз вен верхней конечности (во время 4-й берем) (Бадалова)	Беременность + Катетер ассоциированный тромбоз (ранний токсикоз, внутривенные инфузии)	3 потери плода до 10 недель (без терапии) 4 – неразвивающ в 8 недель (цитогенетик а плода норма)	5-я берем - своевр роды) (НМГ проф дозы) с 1 триместра	Мутация протромбина Т165М, РА1-1 гомозигота; (<i>обследование после 4 потерь плода и тромбоза</i>)
Илеофеморальный ТГВ левой нижней конечности (во время 2-й бер)	Беременность (18 нед) – 2-я беременность	1 – потеря 17 нед, 2 – потеря 24 нед (тромбоз в 18 нед) – терапия только после тромбоза	3- беременность – своевр роды (НМГ) с 1триместра	Мутация Лейдена, гомозигота, АРС- резистентность (<i>обследование после тромбоза</i>)
Тромбоз воротной вены (во время 3-й бер)	ЭКО; Беременность (38 нед) COVID-19; Курение	Вторичное бесплодие (муж фактор); 2 потери плода до 10 нед;	3-я – опер роды 38 нед. Реб живой (НМГ) с 1 триместра	Мутация протромбина Т165М, РА1-1 гомозигота; (<i>обследование после тромбоза</i>)
Тромбоз верхней конечности (во время 2-й бер)	ЭКО Беременность (6 нед)	1-я беременность – АГП. Далее – лапароскопия (эндометриои дн киста) и вторичное бесплодие, ЭКО	2-я – своевр роды, реб жив (леч дозы НМГ после тромбоза, до него – только проф дозы) с 1 триместра	Мутация Лейдена, гомозигота (<i>обследование после тромбоза</i>)

Илиофemorальный (3-я бер)	Беременность (32 нед); Перелет	1 и 2 – самопроизв выкидыши на ранних сроках; 3-я – тромбоз в 32 нед, нарушение МПК, ЗРП, прежд роды, (терапия после тромбоза в 32 нед. До тромбоза – только аспирин)	4-я берем – своевременны е роды, реб жив. НМГ с 1 триместра	РАI-I hom, антитела к PS-PT
Мезентериальный тромбоз (во время 5-й берем в 33 нед)	Беременность 33 нед; АИТ; Ревматоидный артрит; COVID-19	4 потери плода до 10 недель 5 – ПОНРП, прежд роды 33 нед (аспирин до 33 нед, далее – НМГ и аспирин)	5-я –прежд роды 33 нед, ребенок недоношен, жив (до тромбоза – только аспирин, так как не было выявлено генет тф высок риска) НМГ с 3 триместра	Мутация протромбина Т165М, РАI-I гомозигота; <i>обследование после тромбоза)</i>
ТГВ левой голени (после 2 берем); Тромбоз подкожных вен голени (во время 3 берем) (Рецидив)	1-й тромбоз (2017) КОК (Джес); – неразв беременн после приема КОК + Выскабливание полости матки; 2-й тромбоз (2018) – Дюфастон + беременность	1-я берем – с/м выкидыш 10-11 недель; 2-я берем – с/м выкидыш 5 недель. 3- самопроизв вык 10 нед (без терапии)	4-я бер – св роды (НМГ) с 1 триместра	Умеренное повышение уровня фактора Виллебранда и активности VIII фактора. <i>обследование вне берем)</i>
Острый тромбофлебит вен левой голени (во время 2-й беременности)	Беременность (29 нед); Узелковая эритема;	1 – потеря плода до 10 нед; 2 – прежд роды 33 нед (терапия после тромбоза в 29 нед)	2-я – преждвр роды 33 нед. ЗРП, ФПН (НМГ и аспирин после тромбоза в 29 нед)	Антитела к b2GPI; <i>(обследование после тромбоза)</i>

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (во время 6-й беременности)	Беременность (29 нед); Гиперхолестеринемия; Тромбоцитоз	1-я – св роды, без осложнений; 2-я – неразвив 9 нед; 3-я – преждевр роды 24 недель; 4-я – разрыв плодного пузыря 14 недель; 5-я – пролабирован ие плодного пузыря, ИЦН 27 недель. 6 – прежд роды, АГП, 29 нед + тромбоз	7-я беременн – своевр роды. (НМГ + аспирин с 3 триместра после тромбоза) В анамнезе – аномальные маточные кровотечения, в связи с чем НМГ не назначали.	Антитела к кардиолипину; Снижение активности протеина С; РАI-I гомозигота (обследование после тромбоза)
Тромбоз геморроидальных вен (во время 3-й берем)	Мигрень без ауры; Курение; Отягощенный семейный тромботический анамнез. тромбоцитопения	1-я и 2-я бер – потеря плода до 10 нед, 3-я – АГП 23 нед + тромбоз	4 – св роды, НМГ, аспирин, ВВИГ, витамины В + фк с 1 триместра	Антитела к кардиолипину, высокой титр + Ат к b2GPI; Гипергомоцистеинемия;
ТГВ нижних конечностей (после 4-й берем)	Беременность неразв (8 нед); Только аспирин; Выскабливание полости матки; Курение;	3 самопроизв выкидыша до 10 нед (на фоне аспирина) 4-я – неразвив беремен (аспирин).	5- св роды, НМГ + аспирин с 1 триместра	Антитела к PS-PT (обследование после тромбоза)
ТГВ правой нижней конечности (во время 1 бер)	Беременность (18 нед) Избыточный вес (ИМТ 29); Перелет (8 часов); Курение Снижение комплемента	1 – прежд роды, ЗРП, тромбоз в 18 нед. 2 – ЗРП, прежд роды (без терапии)	3 – своевр роды без осложнений (леч доза НМГ + аспирин + ВВИГ) с 1 триместра	ВА + антитеоа к b2GPI и кардиолипину
ТЭЛА + Тромбоз правой подвздошной вены (вне беременности)	КОК (Джес); ПМК; Гиперлипидемия.	2 потери плода до 10 нед; 1 потеря – 16 нед (на профил дозе	4-я бер – своевр роды (леч доза НМГ с 1 трим) <i>Обследована</i>	Анттела к аннексину V и PS-PT; мутация протромбина

		НМГ)	на афа после 3 бер	T165M (обследование после 3 потери)
Илеофemorальный тромбоз слева (вне беременности 2012)	КОК (Нова-ринг); Консервативная миомэктомия; Ожирение 1 ст (ИМТ 33)	1-я берем – АГП 38 недель, экстренное кесарево сечение + некроз миоматозного узла) – 2018	2-я – своеврем роды, без осложн (на фоне НМГ)	мутация протромбина G20101A (обследование после АГП – не после тромбоза)
Двусторонний неокклюзивный тромбоз вен параметрия (слева 8x2 мм), справа (13 x 4.6 мм) в 8-9 недель беременности. (Никейцева)	Беременность 37 лет, Отягощенный семейный тромботический анамнез.	1 – потеря в 11 нед. 2 – тромбоз в 8-9 нед., св роды (НМГ + Аспирин)	3 – св роды (НМГ + аспирин с 1 триместра)	мутация в гене фактора V Лейден гетерозиготная форма, PAI-I 5G/4G). Циркуляция антител к b2GPI, низкие титры IgM
ТГВ правой нижней конечности (после 2 берем)	Послеродовый период	1-я беременн – неразвивающ аяся 8 нед. (без терапии); 2-я – Преждевр роды 33 нед, ДЦП у ребенка, готическое небо, спина бифида. Через 10 дней у ребенка – менингит. Хромосомны й набор в норме	3 – св роды (НМГ с 1 триместра)	PAI-I гомозигота (обследование после тромбоза)
Катетер ассоциированный острый тромбоз плечевой вены слева, острый тромбоз ствола малой подкожной вены в нижней трети голени справа, тромбоз дистального участка большой подкожной вены в нижней трети голени слева, острый	Послеродовый период; Варикозное расширение вен н/к	1-я беременность – преждевр роды, нарушение МПК и ППК, ЗРП (тромбоз после родов)	2-я – своевр роды, без осложн (на фоне леч дозы НМГ) с 1 триместра	Мутация Лейдена, гетерозигота; Антитела к PS-PT (обследование после тромбоза)

тромбоз ствола малой подкожной вены на всем протяжении слева (после 1-й беременн)				
Тромбоз геморроидальных узлов (после 1-й бер)	Выскабливание полости матки; Неразвивающаяся беременность (8 нед)	1 – неразв 8 нед 2-я берем – неразвивающ 10 нед (<i>без терапии</i>)	3 – прежде роды, ЗРП (COVID) (НМГ) с 1триместра	РАI-I гомозигота
ТГВ нижних конечностей (вне беременности)	Лапаротомия (апоплексия яичников после стимуляции овуляции)	В связи в вторичным бесплодием – стимуляция яичников – далее апоплексия яичников и лапаротомия + тромбоз 2 неразвивающ беременности (<i>без терапии</i>)	3-я беременность – своевр роды на фоне НМГ с 1 трим	ВА + Антитела к b2GPI, высокий титр (<i>обследована после 2 беременности</i>)
ТГВ (вне беременности на фоне приема КОК); Мезентериальный тромбоз + поверхностных вен передней брюшной стенки (в 12 недель во время 3-й бер) (Рецидив)	КОК; Беременность (12 недель)	1-я неразвив берем 11 нед; 2-я берем – на фоне НМГ, гестационная АГ, своевр операт роды;	3-я беременность – данная. НМГ в дозе 0.4 два раза. С 1 триместра, мезентериальн ый тромбоз. Своеврем оператив роды, ребенок здоров НМГ	Мутация протромбина G20101A + РАI-I гомозигота (<i>обследование после 1-го тромбоза</i>)
Билатеральный илиофemorальный флеботромбоз. Оклюзивный тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены (до устьев почечных вен) (во время беременности)	Беременность 31 недель; АГП Тяжелая преэклампсия Снижение комплемента С3, С4	1 – АГП. Тяжелая преэклампсия Экстренное к/с	2 – св роды (НМГ + ВВИГ + аспирин) с 1 трим	Мутация Лейдена, гетерозигота; ВА; Антитела к b2GPI, высокий титр
2016 – катетер-ассоциированный тромбоз правой верхней конечности (накануне прием	КОК (2016); Гастроскопия (2016); Прием геладринка	1-я беременность – неразвивающ 9 нед	3 – св роды на фоне леч доз НМГ с 1 трим	РАI-I гомозигота; t-ра гомозигота; Антитела к PS-PT; (<i>обследование после потерь</i>)

Джеса + (обезвоживание) гастроскопия). 2017 – (2017) катетер-ассоциированный тромбоз левой верхней конечности (вне беременности) (Рецидив)		2-я – неразвив 9 нед на фоне профилактик дозы НМГ.		плода)
Рецидивирующий тромбоз подключичной вены слева	Массаж	1 потеря плода в 12 нед	2-я – своевр роды на фоне леч дозы НМГ	ВА; Снижение АТ (обследование после потери)
Тромбоз вен левого параметрия (во время беременности после ЭКО)	Беременность (21 нед); ЭКО; Избыточная масса тела; Артериальная гипертензия	Бесплодие; 1 – Бер после ЭКО – ЗРП, ФПН, нарушение кровотока, прежд роды 36 нед + тромбоз 21 нед	2 – Преждевр оператив роды 36 нед, ЗРП, COVID (НМГ + аспирин) с 1 триместра	Антитела к b2GPI
ТГВ правой нижней конечности (в протоколе ЭКО)	ЭКО	1-я бер – самопроизв выкидыш 11 нед	2-я – своевр роды, без осложн. На фное леч дозы НМГ с 1трим	Снижение активности PS; Умер дефицит АТ (обследование после тромбоза)
Катетер-ассоциированный тромбоз (2018)	Дефект межжелудочковой перегородки.	Синдром потери плода в анамнезе (3 неразвивающихся на ранних сроках)	4-я – св роды на фоне НМГ, аспирина и ВВИГ с 1 трим)	Антитела к кл, ВА. Мутация в гене протромбина T165Mhet, PAI 4G/5G.
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей во время 2-й беременности	Беременность 21 нед Седловидная форма матки. Матка в retroflexio retroversio. Микролит правой почки.	1 – самопроизв вык на ранних срока, 2 – прежд роды 33 нед + тромбоз в 21 нед (терапия после тромбоза)	3 – прежд роды 36 нед (НМГ) с триместра	Гомозиготная форма мутации FV Лейден + провоспалительных цитокинов). Дефицит протеина S
2017 – тромбоз глубоких вен левой голени после выскабливания в связи с с/м выкидышем на фоне приема Дюфастона; 2018 – тромбоз	2017 - Выскабливание полости матки (с/м выкидыш); 2018 – Джес 35 лет	2016 – с/м выкидыш 10-11 недель, 2017 – с/м выкидыш 5 недель, 2019 – имплантацию	4-я бер – 2020 – Имплантацию потеря на фоне клексана 0.4 с 1 триместра	Умеренное повышение уровня фактора Виллебранда и активности VIII фактора. Снижение протеина S.

подкожных вен голени на фоне Джеса, полная реканализация (Рецидив)		нная потеря		
2021 – Тромбоз вен передней брюшной стенки. Общая бедренная вена слева с признаками фиксированных тромбов в просвете (!) Тромбофлебит подкожных вен передней брюшной стенки на сроке 11-12 недель. Тромбофлебит послеродовой. Посттромбофлебитический синдром. 2013 – ТГВ на фоне приема КОК (Рецидив)	Ожирение, Кесарево сечение КОК Инфекция мочевых путей во время 1-й беременности, 2016). Плеврит в анамнезе. Хроническая анемия. ХВН 2 ст. Варикозное расширение большой подкожной вены слева.	1 – самопроизвольный выкидыш, 2 – неразвивающийся плод, 3 – оперированные роды (к/с) Гестационная артериальная гипертензия во время 3-й беременности	29.11.21 – 4 – к/с, 3380, 53, мальчик (НМГ) с 1 триместра	FGB het, MTHFR het, PAI-I hom, t-PAI hom, Pcr G20210 het, GrIa hom

3.5 Общая характеристика пациенток с артериальными тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе

Как упоминалось выше, у 7 (14%) женщин в исследовании наблюдались артериальные тромботические события (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Характеристика пациенток с артериальными тромбозами

Время наступления	Акушерский анамнез (до терапии)	Провоцирующий фактор	Тромбофилия
Ишемический инсульт вне беременности	Задержка роста плода	Стресс, активная физическая нагрузка	Крайне высокий титр антител к b2GPI, антитела к PS-PT
Ишемический инсульт в 21 недели беременности	Потери плода в 8 и 16 недель, преждевременные роды 33 нед, ЗРП	Беременность, 40 лет, потери плода, гиперлипидемия, эндометриоз в анамнезе	полиморфизм PAI-I 4G/4G, t-PAI hom

Продолжение Таблицы 3.6

Ишемический инсульт вне беременности	Две потери плода в 8 недель, антенатальная гибель плода 25 недель	Хирургическое вмешательство; Аутоиммунный тиреодит;	Циркуляция ВА, антитела к аннексину V, мутация в гене протромбина G20210A, PAI-I гомозигота, гипергомоцистеин
Ишемический инсульт вне беременности	Две потери беременности на ранних сроках	Перитонит; Хирургическое вмешательство; Аутоимм заб-е; отягощ семейн анамнез	Мутация в гене протромбина T165M гомозигота
Ишемический инсульт вне беременности	Неразвив 9 недель + эндометрит Потеря двойни 19 недель, малое кесарево сечение, КАФС и HELLP синдром (прием аспирина); Самопроизв выкидыш (COVID + леч доза НМГ)	Инфекция, прием КОК	Мутация протромбина T165M; Антитела к протромбину; Антитела к b2GPI, высокий титр; Антитела к кардиолипину
Ишемич инсульт (после 1 бер), Транзиторная ишемическая атака (после 2-й беременн)	1 – неразвива берем 11 нед; 2-я бер в 36 недель – преэклампсия, преждевр оперативное родоразрешение	Артериальная гипертензия	Мутация протромбина T165M
Тромбоз поверхностной бедренной и подколенной артерий справа (2015) на фоне КОК (Жанин), 2017 – рецидив, 2021 – тромбоз подколенных артерий на фоне КОК	1 (2017) неразвив 6-8 недель; 2 (2020) – неразв 11 нед	КОК	FGB het, PAI-hom,

3.6 Факторы риска тромбозов

Анализ собственных данных показал, что основными факторами риска артериальных и венозных тромбозов у обследованных нами женщин были беременность (44%), прием КОК (24%), оперативное вмешательство (16%),

протокол ЭКО (14%), аутоиммунные заболевания (14%), инфекция (10%), курение (10%), послеродовой период (8%), авиаперелет (4%), катетер (6%), травма (4%) и др. (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Факторы риска артериальных и венозных тромбозов обследованных пациенток (n=50)

Выявленные факторы риска тромбоза (на момент наступления тромбоза)	Количество случаев
Беременность (из них 6 беременностей после ЭКО)	24 (48%)
КОК	12 (24%)
Оперативное вмешательство, в том числе малоинвазивное	8 (16%)
Аутоиммунные заболевания	7 (14%)
Протокол ЭКО	7 (14%)
Отягощенный семейный тромботический анамнез	6 (12%)
Курение	4 (8%)
Инфекции, (из них 2 – после перенесенного COVID-19)	5 (10%)
Послеродовой период	4 (8%)
Артериальная гипертензия	3 (6%)
После выскбливания в связи с прерыванием беременности в 1 триместре	4 (8%)
Катетер-ассоциированный	3 (6%)
Гиперлипидемия	3 (6%)
Ожирение	2 (4%)
Избыточная масса тела	3 (6%)
Авиаперелет	2 (4%)
Гемотрансфузия	2 (4%)
Травма	2 (4%)
Активная физическая нагрузка	1 (2%)
Массаж	1 (2%)
Стресс	1 (2%)
Обезвоживание	1 (2%)

У 24 (48%) женщин тромбоэмболические осложнения развились во время беременности.

В 6 (12%) случаях тромбоэмболические осложнения произошли после родов. При обследовании были обнаружены следующие нарушения в системе гемостаза: 1 – гомозиготная форма полиморфизма PAI-I 4G/4G + циркуляция ВА + антитела к b2GPI (double positivity); 2 – циркуляция ВА + антитела к b2GPI + антитела к кардиолипину + антитела к аннексину V + антитела к PS-PT (multipositivity); 3 – гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-I 4G/4G; 4 –

гетерозиготная форма мутации фактора V Лейден + антитела к PS-PT; 5 – гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-I 4G/4G; 6 – гетерозиготная форма мутации в гене протромбина F2 G20210A + гомозиготный полиморфизм PAI-I 4G/4G.

У 5 (10%) женщин из 50 тромбозы наблюдались после прерывания беременности и выскабливания полости матки. Среди тромбофилических дефектов были выявлены: 1 – гомозиготный полиморфизм гена PAI-I 4G/4G + антитела к аннексину V + незначительное снижение активности протеина S; 2 – умеренное повышение активности ФВ + F8; 3 – антитела к PS-PT; 4 – гомозиготный полиморфизм гена PAI-I 4G/4G; 5 – умеренное повышение ФВ + снижение активности PS.

Всего после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) было 7 (14%) тромбозов, из которых 4 (8%) случаев произошли в 1 триместре, 1 (2%) – во втором триместре и 2 (4%) – в третьем триместре беременности. При обследовании были выявлены следующие приобретенные и наследственные дефекты системы гемостаза: 1) полиморфизм в гене PAI-I 4G/4G гомозигота + циркуляция ВА + антител к b2GPI (double positivity); 2) полиморфизм в гене PAI-I 4G/4G гомозигота + антитела к b2GPI + антитела к аннексину V; 3) антитела к аннексину V + антитела к PS-PT; 4) мутация в гене протромбина Thr165Met гетерозигота + полиморфизм в гене PAI-I 4G/4G гомозигота; 5) мутация в гене фактора V Лейден, гомозиготная форма; 6) антитела к b2GPI; 7) снижение активности протеина S + вторичный дефицит антитромбина.

Тромбоз на фоне приема КОК мы наблюдали у 12 (24%) пациенток. Из различных видов КОК преобладали содержащие дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0.02 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0.03 мг, диенгест 2 мг + этинилэстрадиол 0.03 мг, этонгестрел 11.7 мг + этинилэстрадиол 2.7 мг, хлормадинона ацетат 2 мг + этинилэстрадиол 0.03 мг. Большинство женщин было обследовано на наличие тромбофилических дефектов уже после произошедших тромбоэмболических событий. У одной пациентки с тромбозом синусов головного мозга не было выявлено тромбофилии, единственным фактором риска

был прием КОК, также в анамнезе у данной женщины был самопроизвольный поздний выкидыш в сроке 18 недель беременности. У всех остальных 11 пациенток мы обнаружили различные формы генетической тромбофилии высокого или низкого тромбогенного риска и/или циркуляция антифосфолипидных антител: 1) ВА + антитела к b2GPI + мутация в гене фактора V Лейден, гетерозиготная форма + гетерозиготный полиморфизм в гене PAI-I; 2) мутация в гене протромбина T165M, гомозиготная форма; 3) повышение фактора Виллебранда и активности фактора свертывания 8; 4) антитела к фосфатидилсерин-протромбину и + мутация в гене протромбина T165M, гетерозиготная форма; 5) мутация в гене протромбина G20210A, гетерозиготная форма; 6) антитела к b2GPI, антитела к протромбину, антитела к кардиолипину + гетерозиготная форма мутации в гене протромбина T165M; 7) мутация в гене протромбина G20210A, гетерозиготная форма + полиморфизм в гене PAI-I, гомозиготная форма; 8) полиморфизм в гене PAI-I, гомозиготная форма; 9) повышение фактора Виллебранда и активности фактора свертывания 8 + снижение активности протеина S; 10) мутация в гене протромбина G20210A, гетерозиготная форма + полиморфизм в гене PAI-I, гомозиготная форма; 11) полиморфизм в гене PAI-I, гомозиготная форма.

Тромбоз после операции произошел у 8 (16%) женщин, при этом в двух случаях хирургическое вмешательство сопровождалось гемотрансфузией. У всех 8 женщин были выявлены приобретенные и/или генетические формы тромбофилии – антифосфолипидные антитела, снижение протеина S, гомозиготный полиморфизм в гене PAI-I, мутация в гене протромбина Thr165Met.

Аутоиммунные заболевания как фактор риска тромбозов присутствовали у 7 (14%) женщин. Следует отметить, что у 5 из 7 женщин с аутоиммунными заболеваниями одновременно наблюдалась циркуляция критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител – антител к b2GPI, аннексину V, фосфатидилсерин-протромбину. И у 3 из 7 была обнаружена гетерозиготная мутация в гене протромбина (G20210A или Thr165Met).

Обращает на себя внимание, что у 4 из 7 женщин с ишемическими

инсультами были выявлены гомозиготные полиморфизмы генов F2Thr165Met и PAI-I в отсутствие тромбофилии высокого риска. У 3 из 7 женщин с ишемическими инсультами были выявлены АФА. В одном случае циркуляция АФА сочеталась с гетерозиготной формой мутации F2G20210A и гомозиготной формой PAI-I 4G/4G. Еще у одной пациентки циркуляция АФА была в сочетании с гомозиготным полиморфизмом F2Thr165Met. У 2 женщин ишемический инсульт произошел во время беременности – в 21 недель (гомозиготные формы PAI-I и тканевого активатора плазминогена t-ра) и в 19 недель (гомозиготный полиморфизм F2 T165M в сочетании с циркуляцией АФА (triple positivity)).

Следует отметить, что среди факторов риска артериальных тромбозов вне беременности преобладали прием КОК, артериальная гипертензия и оперативное вмешательство, в то время как венозных – протокол ЭКО, аутоиммунные заболевания и прием КОК.

3.7 Характеристика женщин с тромбозами во время беременности

У 24 (48%) из 50 женщин тромбоэмболические осложнения развились во время беременности, из них – 18 – спонтанных беременностей (17 одноплодных и 1 многоплодная) и 6 беременностей – после протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В первом триместре наблюдалось – 10 (41,6%) из 24 случаев тромбоза во время беременности (4 из них – после ЭКО), во втором триместре – 8 (33,3%) и в третьем триместре – 6 (25%). У 6 (12%) женщин тромбоз произошел после родов и у 5 (10%) – после прерывания беременности на ранних сроках.

Во всех случаях при обследовании 24 женщин с тромбозами во время беременности мы обнаружили наличие генетической или приобретенной тромбофилии (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Факторы риска тромбозов и исходы беременности у женщин с тромбозами во время беременности (n=24)

Тромбофилия	Триместр	Дополнительные факторы риска	Исход беременности после тромбоза
РАI-I 4G/4G гомозигота; Волчаночный антикоагулянт (ВА) + Антитела к b2GPI (double positivity)	1	ЭКО (прием аспирина); ожирение (ИМТ 34)	Преждевременные роды
ВА	1	ИМТ 35 Возраст 39 лет	Своевременные роды
РАI-I 4G/4G гомозигота; t-ра hom	2	40 лет Гиперлипидемия, эндометриоз	Преждевременные оперативные роды 33 нед, ЗРП, ФПН
РАI-I 4G/4G гомозигота; Антитела к b2GPI Антитела к аннексину V (double positivity)	1	ЭКО	Преждевременные оперативные роды, ЗРП
Антитела к аннексину V; Антитела к PS-PT (double positivity)	1	ЭКО	Потеря плода до 7 недель (неразвив)
Мутация F2 T165M гетерозигота	2	Аутоиммунный тиреоидит	Аntenатальная гибель плода 21 недель
Мутация F2 T165M гетерозигота; РАI-I 4G/4G гомозигота	1	Ранний токсикоз; Катетер-ассоциированный тромбоз, 39 лет, 3 потери	Потеря плода 8 недель
Мутация в гене FV Лейден, гомозигота	2		Аntenатальная гибель плода 24 недели
Мутация F2 T165M гетерозигота; РАI-I 4G/4G гомозигота	3	ЭКО; Курение; COVID-19	Оперативные роды 38 нед
Мутация в гене FV Лейден, гомозигота	1	ЭКО	Своевременные роды
РАI-I 4G/4G гомозигота; антитела к PS-PT	3	Авиаперелет	Преждевременные роды; нарушение МПК, ЗРП
F2 T165M гетерозигота; РАI-I 4G/4G гомозигота	3	COVID-19; Ревматоидный артрит; Аутоиммунный тиреоидит	Преждевременные роды; ПОНРП
Повышение ристоцетин активности фактора Виллебранда (ФВ) + активности фактора 8 (F8)	1		Потеря плода 10 недель
Антитела к b2GPI	3	Узелковая эритема	Преждевременные роды 33 нед; ЗРП, ФПН
РАI-I 4G/4G гомозигота; Антитела к кардиолипину; Снижение протеина С	3	Гиперлипидемия	Аntenатальная гибель плода 29 недель

Продолжение Таблицы 3.8

Антитела к b2GPI; Антитела к кардиолипину (double positivity)	2	Мигрень без ауры; Курение; Гипергомоцистеинемия; гиперлипидемия; АГП	Аntenатальная гибель плода 23 недель
Антитела к b2GPI; Антитела к кардиолипину; BA (triple positivity)	2	Курение; Авиаперелет; ИМТ 29	Преждевременные роды, ЗРП
F2 T165M гетерозигота; Антитела к b2GPI; Антитела к кардиолипину; Антитела к протромбину (triple positivity)	2	Многоплодная беременность; HELLP-синдром	Малое кесарево сечение в 19 недель
FV Лейден, гетерозигота; PAI-I 4G/4G, гомозигота	1	37 лет	Своевременные роды
F2 G20210A гетерозигота; PAI-I 4G/4G гомозигота	1		Своевременные оперативные роды
FV Лейден, гетерозигота; BA; Антитела к b2GPI (double positivity)	3	Тяжелая преэклампсия; Снижение комплемента C3, C4	Аntenатальная гибель плода 31 недель; Экстренное кесарево сечение
Антитела к b2GPI BA	2	ЭКО; Избыточная масса тела; Артериальная гипертензия	ЗРП, ФПН, нарушение кровотока, прежд роды 36 нед
FV Лейден, гомозигота	2		Преждевременные роды 33 недель
F2 G20210A гетерозигота; PAI-I 4G/4G гомозигота	1	Артериальная гипертензия	Оперативные своевременные роды

Как видно из таблицы, генетическая форма тромбофилии высокого тромбогенного риска встречалась у 5 (20,8%) из 24 женщин с тромбозами во время беременности (3 – гомозиготные формы мутации фактора V Лейден, 1 – снижение протеина С и 1 – дефицит протеина S и АТ); в остальных случаях были обнаружены гетерозиготные формы мутаций в гене FV Лейден (8,3%) или F2 G20210A (8,2%) или полиморфизмы генов системы гемостаза низкого тромбогенного риска (54,2%). Гомозиготная форма полиморфизма PAI-I 4G/4G встречалась у 45,8% и гетерозиготная формы мутации протромбина F2 Thr165Met – у 20,8% пациентов.

Циркуляция различных видов антифосфолипидных антител встречалась у

13 (54,2%) из 24 женщин с тромбозами во время беременности, в том числе некритериальные антитела к аннексину V, протромбину или фосфатидилсериновому комплексу были диагностированы у 4 женщин.

Всем беременным с тромбозами была проведена оценка риска тромбозов согласно современным российским клиническим рекомендациям «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. акушерская тромбоэмболия» с целью решения вопроса о целесообразности назначения антикоагулянтной терапии во время наступившей беременности (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Результаты оценки риска тромбозов согласно официальным рекомендациям

Оценка рисков (количество баллов) на момент тромбоза	Антикоагулянтная терапия до тромбоза	Время тромбоза	Результаты обследования
3 балла (ИМТ 34, гипертензия, ЭКО)	нет (планировалась с 28 нед)	7 недель	PAI-I hom, ВА, низкие титры b2GPI
2 балла (ИМТ 35 + возраст 39 лет).	нет	9 недель	ВА
1 балл (40 лет)	нет	21 нед (ишем инс)	PAI-I hom, t-ра hom
4 балла (ЭКО, АФС)	Да	8 нед	ат к b2GPI, анх-V, PAI-I hom
2 балла (курение, ЭКО)	нет	9 нед	ат к PS-PT, анх-V
4 балла (АГП, семейный анамнез)	Да	21 нед	Снижение AT, F2T165M het
3 балла (возраст 39 лет, обезвоживание, известная тф низкого риска)	Нет (планировалась с 28 нед)	8 нед	F2 T165M гетерозигота; PAI-I 4G/4G
1 (38 лет) + АГП в анамн	Нет (планировалась с 28 нед)	18 нед	FV Leden hom (диагн после тромбоза)
3 (ЭКО, тф низкого риска, курение)	Нет (только с 28 нед)	38 нед (после ковид)	F2 T165M, PAI-I hom
1 (ЭКО) + эндометриоз, АГП в анамнезе)	нет	8 нед	FV Leiden hom
1 (тф низкого риска) + (были две потери плода в анамнезе)	нет	32 нед	PAI-I hom, PS-PT
3 (коморбидность) + ковид в 33 нед	Нет (только аспирин)	33 нед	F2 T165M, PAI-I hom
4 (рецидив ВТЭО)	Да	8 нед	ФВ и Ф8 повышены
4 (коморбидность, многоплодная бер) + потеря плода	Да (проф дозы)	29 нед	Антитела к b2GPI
3 (АФС)	Нет (только с 28 нед)	29 нед	Ат к КЛ, PAI-I hom

Продолжение Таблицы 3.9

3 (+ 2 потери плода)	Нет (планировали в 28 нед)	23 нед	Ат к кл, Ат к b2GPI; Гипергомоцистеинемия
2 (ограничение подвижности, перелет 8ч, курение) + ЗРП	Нет	18 нед	ВА + ат к b2GPI и кардиолипину
4 (ВТЭО в анамнезе + многоплодная)	Да	19 нед (инсульт + HELLP)	F2 T165M; ат к протромбину; b2GPI, КЛ
3 (37 лет, семейный анамнез, тф низкого риска) + потеря плода	Нет (планировали в 28 нед)	9	FV Leiden het, PAI-I het, anti-b2GPI низкие титры
4 (ВТЭО в анамнезе, тф низкого риска) + потеря плода	Да	12 нед	F2 G2010A het, PAI-I hom
3 (преэклампсия, мертворождение, тф низкого риска)	Нет (только с 28 нед)	31 нед	FV Leiden het (был диагн до тромбоза). ВА + b2GPI – после тромбоза
3 (коморбидность)	Нет (планировали в 28 нед)	8 нед	F2 G20210A het; PAI-I 4G/4G hom
7 (ЭКО, коморбидность, АФС)	Да	21 нед	B2GPI
3 (ТФ высок риска)	Нет (планировали в 28 нед)	21 нед	FV Leiden hom

После оценки риска из 24 женщин с тромбозами во время беременности только 7 беременных набрали 4 балла и, соответственно, получали антикоагулянтную терапию; 17 женщинам тромбопрофилактика не проводилась в связи с недостаточным количеством баллов: 10 человек получили 3 балла, 3 – 2 балла, 4 – 1 балл.

После анализа факторов риска было проведено обследование на наличие/отсутствие тромбофилии высокого и низкого риска. К сожалению, большинство женщин не было обследовано на наличие тромбофилических нарушений во время или после тромбоза. У 9 из 17 женщин, которые не получали антикоагулянты, была выявлена тромбофилия высокого риска: у 5 – АФС (высокие титры антител к кардиолипину или b2GPI или циркуляция ВА) и у 3 – генетическая тромбофилия (гомозиготная форма мутации FV Лейдена). У 3 женщин тромбоз произошел на фоне гетерозиготных форм мутации FV Лейден (2) и мутации в гене F2 G20210A (1).

Пациенток, у которых не было выявлено тромбофилии высокого тромбогенного риска, мы обследовали на наличие/отсутствие других полиморфизмов/мутаций в системе гемостаза (в гене F2 Thr165Met, PAI-I 5G/4G, фибриногена I/D, тканевого активатора плазминогена t-ра, тромбоцитарных рецепторов) и некритериальные антифосфолипидные антитела (антитела к протромбину, фосфатидилсерин-протромбину, аннексину V). У 5 женщин мы обнаружили наличие данных полиморфизмов и у 1 женщины – некритериальные АФА в отсутствие известной тромбофилии высокого и низкого тромбогенного риска.

3.8 Противотромботическая терапия

Антикоагулянтная терапия проводилась после обследования (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Антикоагулянтная и антиагрегантная терапии у пациенток с тромбозами в анамнезе (n=50)

Показатели	Значения
Противотромботическая терапия в данную беременность, n (%):	
- НМГ	31 (62%)
- НМГ + аспирин	19 (38%)
Срок назначения антикоагулянта в данную беременность, n (%):	
- до зачатия	1 (2%)
- триместр 1	44 (88%)
- триместр 2	2 (4%)
- триместр 3	3 (6%)
Доза НМГ в данную беременность, n (%):	
- профилактическая доза	15 (30%)
- средняя лечебная доза	13 (26%)
- полная терапевтическая доза	22 (44%)
Примечания: МЕ – международные единицы, НМГ – низкомолекулярный гепарин, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, Me – медиана, [Q1 – Q3] – верхний и нижний квартили, n – абсолютные значения признака.	

На Рисунке 3.1 приведены рекомендуемые профилактические и терапевтические дозы НМГ во время беременности и в послеродовом периоде.

Масса тела (кг)	Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин	
Профилактические дозы**	< 50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
	50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
	91–130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
	131–170	80 мг ежедневно*	10 000 ЕД ежедневно*	9500 МЕ ежедневно
> 170	0.6 мг/кг/сутки*	75 ЕД/ кг/сутки *	86 ЕД/кг/сут	
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг	40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 ч	
Терапевтическая доза***	1мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5 мг/кг/ежедневно после родов	100 ЕД/кг/каждые 12 часов или 200 ЕД/кг/ежедневно после родов	Каждые 12 часов При массе тела 45 кг- 0,4 мл 55 кг - 0,5 мл 70 кг - 0,6 мл 80 кг - 0,7 мл; 90 кг - 0,8 мл; 100 кг и более - 0,9мл.	

* доза может быть разделена на две

**Если клиренс креатинина менее 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы Эноксапарина и Дальтепарина. Это эквивалентно сывороточной концентрации креатинина 200 мкмоль/л у 30-летней женщины с массой тела 70 кг. Для Тинзапина снижение дозы необходимо при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин.

***При дефиците АТ-III могут оказаться необходимыми более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75% или 100% от терапевтической дозы) исходя из уровней анти-Ха активности. Клинические рекомендации по профилактики ВТЭО, РОАГ, 2014

Рисунок 3.1 – Предлагаемые дозы НМГ для тромبوпрофилактики в антенатальном и постнатальном периодах

3.8.1 Исходы беременности после начала антикоагулянтной терапии

Исходами беременности пациенток (n=50) после обследования и терапии были своевременные роды с рождением живого здорового плода у 38 (76%) женщин.

Преждевременные роды с рождением живого плода наблюдались у 8 (16%) женщин. В 1-м случае преждевременных родов антикоагулянтная терапия препаратами низкомолекулярного гепарина началась лишь после тромбоза глубоких вен в 8 недель беременности после ЭКО; до тромбоза пациентка принимала только аспирин в малых дозах и гормональную поддержку согласно рекомендациям репродуктолога. При обследовании у пациентки были выявлены антитела к b2GPI и циркуляция ВА, из наследственных дефектов – полиморфизм в гене PAI-I 4G/4G, гомозиготная форма. Обследование было проведено лишь после обращения в нашу клинику после тромбоза на сроке 8-9 недель. Во 2-м

случае преждевременных родов противотромботическая терапия была начата после 21 недели беременности после развития ишемического инсульта. Обследование было проведено после артериального тромбоза, хотя в анамнезе у женщины были потери плода в 8 недель и 16 недель. Беременность после инсульта сопровождалась задержкой роста плода (ЗРП), фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и завершилась оперативным родоразрешением в 33 недели. Ребенок жив. При обследовании выявлены антитела к протромбину (некритериальные АФА) и гомозиготная форма PAI-I 4G/4G. *Третий случай преждевременных родов на фоне антикоагулянтной терапии* произошел на фоне аспирина в малых дозах и НМГ, начиная с 1 триместра после тромбоза глубоких вен нижних конечностей в 8 недель. Беременность – после ЭКО, сопровождалась развитием ЗРП в 3 триместре. При обследовании выявлены антитела к b2GPI, антитела к аннексину V и полиморфизм в гене PAI-I в гомозиготной форме. Следует отметить, что тромбоз произошел на фоне профилактических доз НМГ. В анамнезе у данной пациентки также были две потери плода до 10 недель. *В 4-м случае преждевременных родов* терапия НМГ была начата в 16 недель беременности в связи с нарушением маточно-плацентарного (МПК) и плодово-плацентарного кровотоков (ППК). В анамнезе у женщины – антенатальной гибелью плода (АГП) и ТГВ в 21 недель предыдущей беременности. При обследовании во время 2-й беременности было выявлено незначительное снижение уровня антипротромбина и мутация в гене протромбина F2 Thr165Met в гетерозиготной форме. Несмотря на лечебные дозы НМГ, наблюдалось ухудшение МПК и ППК, в связи с чем беременная была родоразрешена в 34 недели оперативным путем. Возможно, ухудшение кровотока было связано с поздним началом антикоагулянтной терапии (после 16 недели). *Пятый случай преждевременных родов* произошел на фоне приема аспирина в малых дозах. В анамнезе у женщины – 4 потери плода на ранних сроках и ревматоидный артрит. Во время 5-й беременности она заболела COVID-19, на фоне которого в 33 недели произошел мезентериальный тромбоз. НМГ до случая тромбоза не назначались, несмотря на присоединившуюся коронавирусную инфекцию в 3 триместре в

связи с тем, что при обследовании не было выявлено тромбофилии высокого риска. Не было учтено наличие аутоиммунного заболевания, избыточного веса женщины и COVID-19. При обследовании были выявлены мутация в гене протромбина F2 Thr165Met в гетерозиготной форме и полиморфизм в гене PAI-I в гомозиготной форме. Терапия НМГ была назначена уже после родоразрешения. *Шестой случай преждевременных родов* в 33 недели произошел на фоне антикоагулянтной терапии, которая началась в 29 недель после ТГВ левой нижней конечности. Беременность сопровождалась развитием ФПН и ЗРП, что, возможно связано с поздним началом терапии. При обследовании были выявлены антитела к b2GPI. *В 7 случае преждевременных родов* антикоагулянтная терапия НМГ (профилактические дозы) была начата с 1 триместра беременности в связи с COVID-19. Беременность сопровождалась ЗРП. При обследовании была выявлена гомозиготная форма полиморфизма PAI-I 4G/4G. *В 8-м случае преждевременных родов* в 36 недель беременности антикоагулянтная (профилактические дозы НМГ) и антиагрегантная терапии (малые дозы аспирина) были начаты с 1 триместра беременности после ЭКО. В 21 недель у женщины произошел тромбоз на фоне присоединившейся COVID-19 инфекции, в связи с чем доза НМГ была увеличена до лечебной. При обследовании были выявлены антитела к b2GPI.

В трех (6%) случаях при обращении за консультацией были выявлены потери плода до 10 недель (неразвивающиеся беременность на сроках 8-10 недель): две беременности – на фоне профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов и одна беременность на фоне приема аспирина. При обследовании в 1 случае были выявлены мутация в гене протромбина F2 Thr165Met и гомозиготная форма полиморфизма в гене PAI-I 4G/4G (беременность на фоне профилактической дозы НМГ); во 2 случае – умеренное повышение уровня фактора Виллебранда и активности VIII фактора + снижение протеина S (профилактические дозы НМГ); в 3-м случае – циркуляция ВА в анамнезе, АФА во время беременности не диагностировались (беременность на фоне аспирина в малых дозах).

У 1 (2%) из 50 женщин беременность завершилась антенатальной гибелью

плода, которая произошла в 32 недели беременности после отмены противотромботической терапии в 26 недель. В анамнезе был тромбоз на фоне приема КОК и антитела к b2GPI, циркуляция ВА и гетерозиготная форма мутации фактора V Лейден. Во время беременности антифосфолипидные антитела уже не определялись. Согласно нашим рекомендациям, пациентка получала профилактические дозы НМГ и аспирин в малых дозах, начиная с 1 триместра. В 26 недель беременная женщина поступила в стационар в связи с угрозой прерывания беременности, где было рекомендовано отменить прием НМГ в связи с недостаточным количеством баллов для назначения противотромботической терапии. К сожалению, гетерозиготная мутация в гене фактора V Лейден не была расценена как фактор высокого риска тромбозов, что явилось основанием для отмены антикоагулянтной терапии.

Задержка внутриутробного роста плода после назначения антикоагулянтной терапии наблюдалась в 4-х случаях (8%), в двух из которых у пациентки во время беременности наблюдался COVID-19 и циркуляция антифосфолипидных антител. В двух других также были антифосфолипидные антитела к b2GPI и протромбину.

Не было ни одного случая потери плода в 10-20 недель, тяжелой преэклампсии или ПОНРП (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Исходы беременности (после терапии)

Показатели	Значения
Своевременные роды с рождением живого здорового плода, n (%)	38 (76%)
Преждевременные роды с живорождением, n (%)	8 (16%)
Потери плода до 10 недель, n (%)	3 (6%)
Потери плода 10-20 нед, n (%)	0
АГП после 20 нед, n (%)	1 (2%)
Тяжелая преэклампсия, n (%)	0
ЗРП, n (%)	4 (8%)
ПОНРП	0
Осложнения в родах, n (%)	2 (4%)
Осложнения после родов, n (%)	5 (10%)
Баллы по шкале Апгар в 1 минуту, Me [Q1-Q3]	8,0 [7,0-8,0]
Баллы по шкале Апгар на 5 минуту, Me [Q1-Q3]	9,0 [8,0-9,0]

Продолжение Таблицы 3.11

Пол ребенка, n (%):	
- мужской	20 (45)
- женский	16 (35,6)
Вес ребенка в граммах, Me [Q1-Q3]	3300,0 [3138,0-3640,0]
Рост ребенка в сантиметрах, Me [Q1-Q3]	52,0 [50,8-52,3]
Реанимация новорожденного, n (%)	3 (6,7)
Примечания: АГП – антенатальная гибель плода, ЗРП – задержка роста плода, n – абсолютные значения признака, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, Me – медиана, [Q1 – Q3] – верхний и нижний квартили, n – абсолютные значения признака.	

Количество осложнений в родах составило 4%, после родов 10%. Новорожденные дети по шкале Апгар за первую минуту набрали 8,0 [7,0-8,0] баллов, к пяти минутам – 9,0 [8,0-9,0] баллов. Реанимация новорожденных выполнялась в 6,7% случаев. Вес детей составил 3300,0 [3138,0-3640,0] граммов, рост – 52,0 [50,8-52,3] сантиметров.

3.9 Характеристика пациенток контрольной группы

Контрольную группу составили 40 здоровых беременных женщин, средний возраст которых составил 19-35 лет без акушерских и гинекологических осложнений и без отягощенного соматического/тромботического анамнеза.

Обследование на наличие генетической и приобретенной тромбофилии в контрольной группе представлено в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Исследование тромбофилических дефектов у пациенток контрольной группы (n=40)

Показатели	Значения
Генетическая тромбофилия высокого риска, n (%)	0
Генетические дефекты высокого и низкого тромбогенного риска, n (%)	27 (67,5)
<i>Генетические дефекты, n (%):</i>	
- мутация Лейдена, в том числе:	1 (2,5)
гомозиготная форма, n	0
гетерозиготная форма, n	1
- мутация протромбина G20101A, в том числе:	0
гомозиготная форма, n	0
гетерозиготная форма, n	0
- мутация протромбина T165M, в том числе:	2 (5)

Продолжение Таблицы 3.12

гомозиготная форма, n	0
гетерозиготная форма, n	2
- полиморфизм в гене PAI-I, в том числе:	9 (22,5)
гомозиготная форма, n	1
гетерозиготная форма, n	8
- мутация Лейдена и протромбина G20101A	0
- мутация Лейдена и протромбина T165M	0
- мутация Лейдена и PAI-I	0
- мутация протромбина G20101A и T165M	0
- мутация протромбина G20101A и PAI-I	0
- мутация протромбина T165M и PAI-I	1 (2,5)
Дефицит антитромбина, n (%)	0
Дефицит протеина C, n (%)	0
Дефицит протеина S, n (%)	0
Антифосфолипидный синдром, n (%):	0
- ВА, n (%)	0
- Антитела к b2-GPI, низкий титр, n (%)	1 (2,5)
- Антитела к b2-GPI, высокий титр, n (%)	0
- Антитела к кардиолипину, низкий титр, n (%)	2 (5,0)
- Антитела к кардиолипину, высокий титр, n (%)	0
<i>Triple positivity</i>	0
<i>Double positivity</i>	0
<i>Double positivity</i> с некритериальными антителами	0
Некритериальные антифосфолипидные антитела:	
антитела к PS-PT, n (%)	2 (5,0)
антитела к аннексину V, n (%)	0
- мутация Лейдена + АФА, n (%)	0
- мутация протромбина G20101A + АФА, n (%)	0
- мутация протромбина T165M + АФА, n (%)	0
- полиморфизм в гене PAI-I + АФА, n (%)	1 (2,5)
Примечания: PAI-I – ингибитор активатора плазминогена I типа; АФА – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антиген; b2-GPI – бета2-гликопротеин I; PS-PT – фосфатидилсерин-протромбин; n – абсолютные значения признака.	

3.10 Результаты сравнительного анализа данных различных групп исследования

При сравнении тромбофилии оказалось, что генетическая тромбофилия высокого тромбогенного риска встречалась в группе женщин с тромбозами значительно чаще ($p=0.003$). Было выявлено наличие статистической взаимосвязи между наследственными формам тромбофилии высокого и низкого тромбогенного риска и наличием тромбозов у женщин основной группы

исследования. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0.001$ (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Сравнительная характеристика тромбофилии в группе женщин с тромбозами и контрольной группе

Показатели	Основн Группа n (%)	Контр Группа n (%)	χ^2	P
Генетическая тромбофилия высокого риска, n (%)	10 (20)	0	9.000	0.003
Генетические дефекты высокого и низкого тромбозэмболического риска, n (%)	39 (78)	12 (30)	20.851	<0,001
<i>Генетические дефекты, n (%):</i>				
- мутация Лейдена, в том числе:	6 (12)	1 (2,5)	2.796	0.095
гомозиготная форма, n	3	0	2.486	0.116
гетерозиготная форма, n	3	1	0.641	0.424
- мутация протромбина G20101A, в том числе:	4 (8)	0	3.349	0.068
гомозиготная форма, n	1	0	0.809	0.369
гетерозиготная форма, n	3	0	2.486	0.116
- мутация протромбина T165M, в том числе:	11 (22)	2 (5)	5.197	0.023
гомозиготная форма, n	4	0	3.349	0.068
гетерозиготная форма, n	7	2 (5)	2.000	0.158
- полиморфизм в гене PAI-I, в том числе:	24 (48)	9 (22,5)	6.222	0.013
гомозиготная форма, n	16	1 (2,5)	12.621	<0,001
гетерозиготная форма, n	8	8	0.243	0.622
- мутация Лейдена и протромбина G20101A	0	0		
- мутация Лейдена и протромбина T165M	0	0		
- мутация Лейдена и PAI-I	1 (2)	0	0.809	0.369
- мутация протромбина G20101A и T165M	0	0		
- мутация протромбина G20101A и PAI-I	2 (4)	0	1.821	0.178
- мутация протромбина T165M и PAI-I	5 (10)	1 (2,5)	2.009	0.157
Дефицит антитромбина, n (%)	1 (2)	0	0.809	0.369
Дефицит протеина C, n (%)	1 (2)	0	0.809	0.369
Дефицит протеина S, n (%)	4 (8)	0	3.349	0.068
Антифосфолипидный синдром, n (%):	18 (36)	0	18.000	<0,001
- ВА, n (%)	11 (22)	0	10.025	0.002
- Антитела к b2-GPI, низкий титр, n (%)	6 (12)	1 (2,5)	2.796	0.095
- Антитела к b2-GPI, высокий титр, n (%)	8 (16)	0	7.024	0.009
- Антитела к кардиолипину, низкий титр, n (%)	3 (6)	2 (5,0)	0.042	0.837
- Антитела к кардиолипину, высокий титр, n (%)	3 (6)	0	2.486	0.116
<i>Triple positivity</i>	3 (6)	0	2.486	0.116
<i>Double positivity</i>	6 (12)	0	5.143	0.024
<i>Double positivity с некритериальными антителами</i>	7 (14)	0	6.072	0.014
Некритериальные антифосфолипидные антитела:				
антитела к PS-PT, n (%)	7 (14)	2 (5,0)	2.000	0.158
антитела к аннексину V, n (%)	6 (12)	0	5.143	0.024
антитела к протромбину	2 (4)	0	1.821	0.178

Продолжение Таблицы 3.13

- мутация Лейдена + АФА, n (%)	3 (6)	0	2.486	0.116
- мутация протромбина G20101A + АФА, n (%)	1 (2)	0	0.809	0.369
- мутация протромбина T165M + АФА, n (%)	4 (8)	0	3.349	0.068
- полиморфизм в гене PAI-I + АФА, n (%)	9 (18)	1 (2,5)	5.406	0.021
Повышение фактора Виллебранда и F8	2 (4)	0	1.821	0.178
Примечания: PAI-I – ингибитор активатора плазминогена I типа; АФА – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антиген; b2-GPI – бета2-гликопротеин I; PS-PT – фосфатидилсерин-протромбин; мF8 – фактор свертывания 8; n – абсолютные значения признака.				

Сильная статистическая взаимосвязь была также определена с антифосфолипидным синдромом ($p < 0.001$) и гомозиготной формой полиморфизма гена PAI-I 4G/4G с отягощенным тромботическим анамнезом данных пациенток.

Достоверно чаще в основной группе исследования были диагностированы антитела к аннексину V ($p = 0.024$) и одновременная циркуляция двух видов критериальных афа (double positivity) ($p = 0.024$) и некритериальных антител ($p = 0.014$), а также мутация в гене протромбина Thr165Met ($p = 0.023$).

Среди исходов беременностей после начала антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе статистически значимыми были своевременные роды с рождением живого здорового ребенка ($p < 0.001$), потери плода до 10 недель ($p < 0.001$), потери плода на сроке 10-20 недель ($p < 0.001$), АГП после 20 недель ($p = 0.002$), тяжелая преэклампсия ($p = 0.026$) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Сравнительная характеристика исходов беременности в первой группе до и после антикоагулянтной терапии (критерий Мак-Немара)

Показатели	Терапия – (n=108 беременностей)	Терапия + (n=50)	P
Своевременные роды с рождением живого здорового ребенка, n (%)	6 (5,6%)	38 (76%)	<0,001
Преждевременные роды с живорождением, n (%)	11 (10,2%)	8 (16%)	0.005
Потери плода до 10 недель в анамнезе, n (%)	57 (52,8%)	3 (6%)	<0,001
Потери плода 10-20 недель в анамнезе, n (%)	19 (17,6%)	0	<0,001

Продолжение Таблицы 3.14

АГП после 20 недель в анамнезе, n (%)	10 (9,3%)	1 (2%)	0.002
Тяжелая ПЭ, n (%)	5 (4,6%)	0	0.026
ЗРП, n (%)	6 (5,6%)	4 (8%)	0.046
ПОНРП	1 (0,9%)	0	0.318

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что существующие в настоящее время шкалы оценки риска венозных тромбоемболических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода не охватывают всех факторов риска и не в достаточной степени позволяют оценить риски и предотвратить венозный тромбоемболизм в акушерской практике. Тем не менее, наличие этих шкал позволяет предотвратить большое количество тромботических осложнений в большинстве медицинских учреждений в отсутствие возможности проводить глубокие исследования системы гемостаза и оценки результатов исследования. С целью улучшения существующих методов профилактики нами были изучены другие факторы риска, в частности полиморфизмы генов PAI-I, F2 Thr165Met, FGB I/D как возможные новые кандидаты на факторы риска тромбозов у беременных и родильниц.

Несмотря на разработку различных шкал, оценка рисков ВТЭ является сложной задачей по многим причинам [78]. Многие факторы риска ВТЭ уже существуют и не поддаются модификации (например, паритет и наследственная тромбофилия). Они часто сочетаются с развивающимися факторами риска, которые могут изменяться в течение беременности или послеродового периода. Несмотря на широкую осведомленность о том, что ВТЭ является основной причиной материнской смертности, были отмечены многочисленные проблемы, связанные со стратификацией риска ВТЭ. Например, в Великобритании отчет MBRRACE-UK (Спасение жизней, улучшение ухода за матерями за 2018 год) показывает, что врачам и акушеркам трудно последовательно применять существующие системы оценки риска в клинической практике [78]. Существует необходимость в разработке шкал оценки рисков, которые были бы более простыми и воспроизводимыми.

Существующие на сегодняшний день различные международные клинические протоколы рекомендуют целенаправленную тромбопрофилактику всем беременным и родильницам, находящимся в группе высокого тромбогенного

риска. Однако, неадекватное назначение антикоагулянтной терапии может не только не снизить частоту ВТЭ, но и нанести вред, особенно в виде кровотечений и кровоподтеков. Основанные на консенсусе ведущих экспертов в этой области рекомендации существенно различаются в отношении порога риска, сроков назначения, режима дозирования и продолжительности тромбопрофилактики, что порой вводит в заблуждение клинических врачей. О применении тромбопрофилактики (от 3% до 100%) сообщалось в девяти крупных исследованиях, на которых основаны многие международные клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозов [79-87].

Рекомендации по тромбопрофилактике НМГ различаются в разных руководствах по клинической практике. Существуют большие различия в рекомендациях по применению НМГ у лиц с более распространенной наследственной тромбофилией (например, гетерозиготной формой мутации фактора V Лейдена) или у женщин с факторами риска тромбозов, связанных с беременностью (например, преэклампсия, экстренное кесарево сечение, послеродовое кровотечение) [42, 88-91]. Мало внимания уделено практическим особенностям тромбопрофилактики при наличии факторов риска, связанных с беременностью, в том числе кесарево сечение. К примеру, в базе данных США, которая охватывает более 1,2 миллиона женщин после оперативных родов, доля пациентов, которые теоретически получили бы тромбопрофилактику НМГ на основе балльной системы подсчета факторов риска, составила 0,3%, 16,2%, 73,4% и 0,2%, согласно различным рекомендациям 2011 года Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), 2012 года Американского колледжа врачей грудной клетки (American College of Chest Physicians, ACCP), 2015 года Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) и руководящие принципы Американского общества гематологов (American Society of Hematologists, ASH) 2018 года, соответственно. Аналогичным образом, в ретроспективном обзоре в Женеве (Швейцария) 344 послеродовых женщин, родивших через 1 месяц в 1 центре, теоретическое использование послеродовой

тромбопрофилактики НМГ после кесарева сечения составило 35% (ACOG), 40% (ACCP), 89% (RCOG) и 0% (ASH) [92]. Варьирование применения антикоагулянтной профилактики от 0% до 100% свидетельствует о том, что точная оценка степени снижения риска тромбозов на фоне тромбопрофилактики не была произведена даже в рекомендациях ведущих международных сообществ. С одной стороны, шкалы оценки риска тромбозов улучшают соотношение пользы к риску, с другой, не всегда является очевидным какие именно шкалы помогают принять решение о необходимости тромбопрофилактики в клинической практике. Более того, недавно опубликованные рекомендации RCOG/ACOG [90] показали, что большинство моделей оценки рисков тромбозов не были подтверждены проспективно в акушерской популяции и, настоящее использование таких моделей основано на экстраполяции небеременных женщин, которые биологически отличаются от беременных женщин. Рекомендации, принятые в отношении небеременных женщин, не всегда подходят беременным. Проведенный мета-анализ существующих шкал оценки риска тромбозов показал необходимость дальнейшей модификации и дополнения их в связи с открывающимися новыми патогенетическими механизмами тромбозов.

В некоторых шкалах отсутствуют такие важные факторы риска ВТЭ как, тромбофилия или послеродовая иммобилизация; отсутствует точность прогнозирования рисков; неадекватны методы оценки риска; применение моделей для оценки риска является неполным или неточным; основные риски ВТЭ у беременных (возраст, ИМТ и сопутствующие заболевания) меняются с момента разработки шкал оценки рисков. Стратификация рисков тромбоэмболических осложнений во время беременности является сложной задачей, поскольку все еще существует неопределенность в отношении преимуществ лечения по сравнению с возможным вредом [93]. Существуют разногласия по поводу того, как клинические, социально-демографические факторы и образ жизни влияют на риск ВТЭ во время беременности, во время родов и послеродового периода. В настоящее время все чаще изучается роль различных приобретенных факторов риска (включая преходящие факторы), сопутствующей патологии, факторов

окружающей среды и образа жизни, а также типичных акушерских осложнений. До сих пор не изучена полностью роль так называемых полиморфизмов генов факторов системы гемостаза, а также ряда соматических заболеваний и синдромов, таких как эндометриоз [94], СПКЯ [95], инсулинорезистентность [96], бесплодие и потери плода [97], аутоиммунные заболевания [98-101], а также стресс [102]. Существующие национальные и международные клинические рекомендации по профилактике ВТЭ осложнений в акушерстве и гинекологии в разной степени, но все же позволяют снизить вероятность тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, однако, точно предсказать, у кого будет тромбоз на не представляется возможным. Возможно, поэтому, несмотря на разработку и использование различных шкал оценки риска развития ВТЭ у беременных женщин или женщин в послеродовом периоде (в течение 6 недель после родов) и наличие клинических рекомендаций по ведению беременных с тромбозами, ВТЭ остается ведущей причиной материнской смертности даже в экономически высоко развитых странах.

Согласно антенатальной и постнатальной оценке факторов риска современных российских клинических рекомендаций на момент произошедшего тромбоза в нашем исследовании только 7 (29,2%) из 24 женщин с тромбозами во время беременности получали антикоагулянтную терапию. Остальные 17 (70,8%) женщин не были антенатально расценены как кандидаты на проведение тромбопрофилактики и не получали антикоагулянтную терапию в связи с недостаточным количеством баллов согласно существующим клиническим рекомендациям.

Из них у 10 (58,8%) беременных женщин общая сумма составила 3 балла и вопрос антикоагулянтной терапии рассматривался лишь после 28 недели. Мы считаем, что эта группа пациенток требует особенно настороженного внимания клиницистов в связи с тем, что клиническая ситуация во время беременности может легко измениться и появление сопутствующего заболевания или дополнительного фактора риска диктует необходимость медикаментозной тромбопрофилактики.

Возможно, что одной из причин отсутствия профилактики ВТЭ при наступлении беременности было отсутствие обследования на тромбофилию. Обследование на тромбофилию во время беременности является спорным, а рекомендации по тестированию основаны на мнении экспертов. Не рекомендовано исследование тромбофилии у беременных женщин без факторов риска, и решение о проведении тестирования принимается индивидуально. Тестирование может быть рассмотрено для женщин с личным или семейным анамнезом (родственники первой степени в возрасте до 50 лет) венозной тромбоэмболии и, возможно, у женщин с определенными акушерскими осложнениями в анамнезе.

В нашей работе большинство пациенток было обследовано уже после произошедшего тромботического события, несмотря на наличие в анамнезе репродуктивных проблем (потери плода, ЗРП, бесплодие, ВРТ). Тромбофилия высокого риска была выявлена у 8 (47,1%) из 17 женщин, которые не получали антикоагулянтную терапию.

У 5 женщин был выявлен АФС на основании циркуляции ВА или высокого титра антител к кардиолипину и/или b2GPI и у 3 женщин мы диагностировали гомозиготную форму мутации FV Лейдена (Рисунок 4.1).

Другой причиной отсутствия тромбопрофилактики вследствие «недостаточного количества баллов» было наличие только гетерозиготных форм мутации F2 протромбин и FV Лейден, которые расцениваются как тромбофилия низкого риска и в отсутствие дополнительных факторов не требуют тромбопрофилактики. У 3 (17,6%) женщин тромбоз произошел именно на фоне гетерозиготных форм.

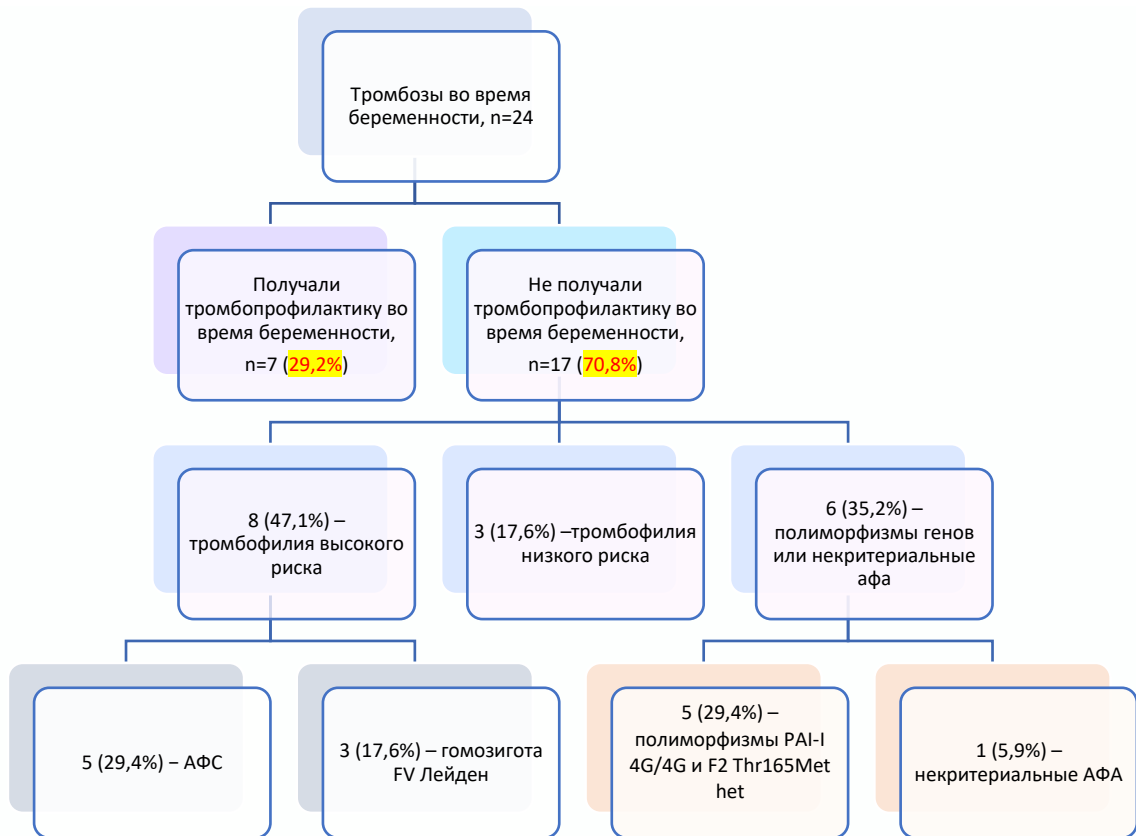


Рисунок 4.1 – Результаты обследования на тромбофилию пациенток, не получавших тромبوпрофилактику

После исключения тромбофилических дефектов высокого и низкого риска, мы провели обследование на целый ряд полиморфизмов, скрининг которых традиционно не проводится и риск тромбозов которых, соответственно, не известен. У 5 (29,4%) из 17 женщин с тромбозами во время беременности, которые не получали антикоагулянтную терапию в связи с недостаточной суммой баллов для проведения тромبوпрофилактики, мы обнаружили полиморфизмы генов PAI-I и F2T1655 и сильную статистически достоверную связь тромбозов с гомозиготной формой мутации в гене протромбина Thr165Met ($p=0.023$) и гомозиготным генотипом PAI-I 4G/4G ($p<0,001$; ОШ 6.744, 95% ДИ: 1.195-38.056).

Мутация в гене протромбина F2 Thr165Met была идентифицирована в экзоне 6 относительно недавно и связана с заменой треонина на метионин в аминокислоте 165. Ее значение как фактора риска тромбозов продолжает изучаться, однако многие исследования связывают этот дефект в гене F2 с

аномальной функцией протромбина и гиперкоагуляцией [103]. Беременность сама по себе — это физиологическое состояние гиперкоагуляции, вторичное по отношению к повышению концентрации факторов свертывания крови, ингибированию фибринолиза и снижению уровня антикоагулянтов. Это протромботическое состояние, в котором присутствуют все компоненты триады Вирхова: венозный застой, повреждение эндотелия и гиперкоагуляция, направленная на предотвращение кровотечения во время родов (Рисунок 4.2) [104].

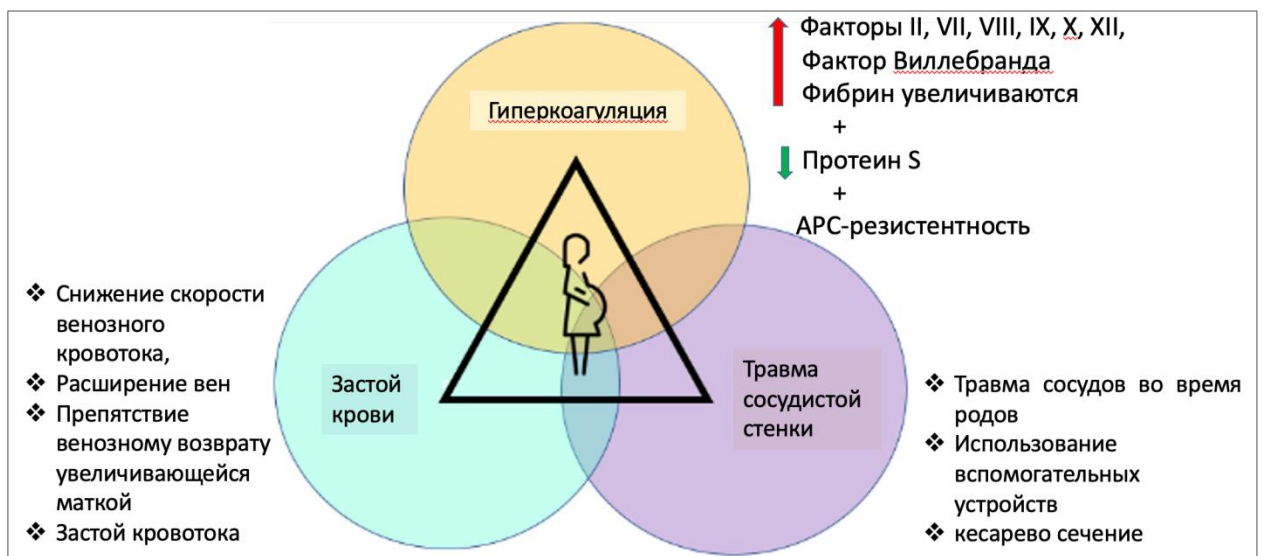


Рисунок 4.2 – Триада Вирхова у беременных

Физиологическая гиперкоагуляция беременных, которая направлена [2] на предотвращение кровотечения в родах, может быть причиной тромбоза при наличии дополнительных факторов риска, таких как приобретенные или наследственные тромбофилические дефекты. Снижение фибринолитической активности во время физиологической беременности, в основном вызвано повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1). РАI-1 является основным ингибитором активаторов плазминогена, включая активатор плазминогена тканевого типа (tРА) и активатор плазминогена урокиназного типа (uРА). В плаценте РАI-1 экспрессируется в клетках вневорсинчатого интерстициального трофобласта и сосудистого трофобласта. Даже

незначительные изменения в фибринолитической системе могут привести к гипер- или гипофибринолизу, влияя на формирование плаценты и вызывая неблагоприятные исходы беременности. Во время имплантации и плацентации PAI-1 отвечает за ингибирование деградации внеклеточного матрикса, тем самым вызывая ингибирование инвазии трофобластов. И, наоборот, избыточная экспрессия PAI-I у носителей полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 приводит к накоплению фибрина и недостаточной плацентации. Во время здоровой беременности уровни PAI-1 в плазме постепенно повышаются во втором триместре беременности и достигают максимума на 32-40 неделе беременности. В течение 5-8 недель после родов уровни PAI-1 снова падают до уровней, предшествовавших наступлению беременности [105]. Гомозиготность 4G увеличивает экспрессию циркулирующего PAI-1 в 3-5 раз, что сопровождается чрезмерным снижением фибринолитической активности [106]. Гипофибринолиз из-за избытка ингибитора плазминогена 1 типа был обнаружен у пациентов с тромбозом глубоких вен и в других исследованиях [107, 108]. Оба генотипа 4G/4G и 4G/5G были связаны с более высоким риском развития тромбоза в группе из 69 пациентов с тромбозами различной локализации (OR 6,35; 95% ДИ 2,5-16,1 и OR 4,85; 95% ДИ 2,0-12,1 соответственно) [109]. Интересно, что эта ассоциация была наиболее сильной в подгруппе из 33 пациентов с тромбозом воротной вены, а генотипы 4G/4G и 4G/5G приводили к более чем 10- и 6-кратному увеличению риска развития тромбоза воротной вены (95% ДИ: 2,3-47,1 и 1,4-28,8) соответственно.

Пациентки с генетической тромбофилией и тромбозы

В нашей работе генетическая тромбофилия высокого риска была выявлена у 20% пациенток с тромбозами в анамнезе. Почти такая же частота тромбофилии высокого тромбогенного риска наблюдалась среди женщин с тромбозами во время беременности (20,8%). Женщины с гомозиготными формами мутации фактора V Лейдена или протромбина G20210A (РТ G20210A) и сложными гетерозиготами, подвергаются повышенному риску венозной тромбоэмболии во время беременности по сравнению с беременными женщинами без тромбофилии

(Рисунок 4.3) [110].

Тромбофилия	Частота среди женщин с ВТЭ во время беременности, %	Относительный риск ВТЭ
Фактор V Лейден, гетерозигота	8-44	5-7
Фактор V Лейден, гомозигота	9-17	10-41
Протромбин G20210A, гетерозигота	3-17	3-10
Протромбин G20210A, гомозигота	-	-
FV Лейден, гетерозигота + Протромбин, гетерозигота	4-9	9-107
Дефицит антитромбина (<80% активности)	7-12	10 и выше (по некоторым данным до 70-90 раз)
Дефицит протеина С	10	2 и выше
Дефицит протеина S (<65% активности)	8	в 8-10 раз

Рисунок 4.3 – Риск ВТЭ, обусловленный наследственной тромбофилией у беременных

Современные данные о взаимосвязи наследственной тромбофилии и риска ишемического инсульта противоречивы [111]. Наследственные тромбофилии (фактор V Лейдена, мутация протромбина G20210A, дефицит белка С и дефицит белка S и антитромбина) являются хорошо известными предрасполагающими факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений, однако их роль в развитии артериальных тромбозов, таких как артериальный ишемический инсульт, остается неопределенной. В литературе лишь небольшое количество исследований, свидетельствующих о том, что наследственные тромбофилии связаны с повышенным риском развития артериального ишемического инсульта у взрослых [112]. Мы не обнаружили статистически достоверной связи инсультов с генетической тромбофилией высокого риска. Антифосфолипидный синдром также не был определяющим фактором риска артериальных тромбозов. Однако, обращает на себя внимание, что у 4 из 7 женщин с ишемическими инсультами были выявлены гомозиготные полиморфизмы F2 Thr165Met и PAI-I 4G/4G в отсутствие тромбофилии высокого риска.

Помимо риска тромбозов, наследственная тромбофилия может быть связана с повышенным риском нежелательных явлений во время беременности, включая

раннюю потерю беременности (отношение шансов, диапазон 1,40-6,25), позднюю потерю беременности (ОШ 1,31-20,09), преэклампсию (ОШ 1,37-3,49), отслойку плаценты (ОШ 1,42-7,71) и задержку внутриутробного роста плода (ОШ 1.24-2.92). Риск варьируется в зависимости от конкретной тромбофилии. Риск выше у женщин с более чем одним тромбофилическим полиморфизмом.

Пациентки с АФС

Женщины с циркуляцией антифосфолипидных антител имеют повышенный риск тромбозов и тромбозов во время беременности. Но риск тромбозов отличается при различных формах АФС. Антифосфолипидные антитела могут индуцировать две совершенно различные клинические формы – это сосудистый АФС в виде тромбозов и акушерский в виде осложнений беременности. Точные механизмы, позволяющие объяснить такую дифференциацию не совсем ясны несмотря на то, что в обоих случаях находят циркуляцию тех или иных АФА. Это говорит о том, что патогенез акушерского и тромботического АФС отличается. Взаимосвязь АФА с тромбозами и осложнениями беременности уже ни у кого не вызывает сомнений, однако механизмы развития этих осложнений до сих пор продолжают изучаться. Согласно гипотезе «второго удара», наличие патогенных АФА является своего рода “первым ударом или попаданием”, вызывающим стойкое тромбофилическое состояние, которое требует “второго удара” в виде воспалительного и/или протромботического состояния, чтобы вызвать клинические проявления АФС. Беременность можно рассматривать таким «вторым ударом» из-за хорошо известного состояния гиперкоагуляции, включая перекрывающиеся механизмы, такие как приобретенная резистентность к активированному протеину С или повышенная экспрессия и активация тканевого фактора.

Механизм тромбозов при АФС связывают с АФА-опосредованной сосудистой эндотелиальной дисфункцией, основные аспекты которой включают в себя:

– повышенную экспрессию тканевого фактора моноцитами и эндотелиальными клетками;

- высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (сеток) активированными нейтрофилами;
- ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и нарушение выработки и высвобождения оксида азота (NO);
- взаимодействие с системой протеина C и протеина S (формирование антител к протеину C/S (приобретенный дефицит протеинов C и S)/приобретенная резистентность к APC/формирование антител к эндотелиальному рецептору протеина C (EPCR));
- активация тромбоцитов (высвобождение медиаторов (тромбоксан B2, фактор тромбоцитов PF4 и CXCL4L1)/ димеризация b2-GpI/ предоставление поверхностей для коагуляционных реакций);
- ингибирование связывание аннексина V с фосфолипидной поверхностью;
- подавление фибринолиза;
- ингибирование образования низких уровней тромбина, необходимых для активации протеина C (тромбиновый парадокс)
- образование антител к тромбомодулину;
- ингибирование сборки белков на анионных поверхностях;
- образование антител к кофакторам Va и VIIIa.

Связывание АФА с их основной мишенью, фосфолипидсвязывающим белком $\beta 2\text{GPI}$, индуцирует активацию эндотелиальных клеток с помощью p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38MAPK) и ядерного фактора κB (NF κB), продукцию эндотелиальными клетками микрочастиц (MP) и белка-хемоаттрактанта моноцитов-1, адгезию моноцитов к эндотелию, экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR), и высвобождение провоспалительных цитокинов, например, IL-1 β , IL-6, IL-8 и анти-TNF, хемокинов и молекул адгезии, включая E-селектин, VCAM-1, ICAM-1 и высвобождение тканевого фактора, что приводит к воспалению сосудов и пролиферации эндотелиальных клеток и гиперплазии интимы.

АФА также может активировать моноциты и классический путь комплемента, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию тканевого

фактора. Антитела к b2-GpI генерируют образование компонентов C5a и C5b, приводя к образованию мембран-атакующего комплекса и последующему тромбообразованию. Выработка C5a дополнительно способствует воспалению сосудов, способствуя активации моноцитов и эндотелиальных клеток, агрегации тромбоцитов и активации нейтрофилов (Рисунок 4.4).



Рисунок 4.4 – Механизм тромбозов при циркуляции АФА

В нашей работе циркуляция антифосфолипидных антител была выявлена у 18 (36%) из 50 женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе, из них во время беременности АФА были обнаружены у 13 (54,5%) из 24 женщин (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Частота АФА у пациентов с тромбозами в анамнезе и тромбозами во время беременности

АФА	Тромбозы в анамнезе (n=50)	Тромбозы во время беременности (n=24)
ВСЕГО	18 (36%)	13 (54,5%)
ВА	11 (22%)	5 (20,8%)
Антитела к b2-GpI	14 (28%)	8 (33,3%)
Антитела к кардиолипину	12 (24%)	5 (20,8%)
Антитела к ФС-РТ	7 (14%)	2 (8,3%)
Антитела к аннексину V	6 (12%)	1 (4,2%)

Продолжение Таблицы 4.1

Антитела к протромбину	2 (4%)	2 (8,3%)
Double positivity	6 (12%)	4 (18,2%)
Triple positivity	3 (6%)	5 (20,8%)

По оценкам разным авторам, антифосфолипидный синдром повышает риск ВТЭ, связанный с беременностью, на 5-12% и до 30% по данным других авторов, то есть почти каждое четвертое тромботическое событие при АФС связано с беременностью [113]. В своей работе мы обнаружили значительно большую частоту циркуляции антифосфолипидных антител у женщин с тромбозами именно во время беременности (54,5% против 36%) по сравнению с общей частотой АФА. Мы считаем, что беременность является дополнительным фактором риска тромбоза у пациентов с АФС. Риск дополнительно определялся профилем антител у пациенток. Профиль высокого риска включает стойкую положительную реакцию на ВА или комбинацию по крайней мере двух из трех АФА, при этом более высокие титры указывают на более высокий риск. За последние 10 лет было выявлено несколько профилей АФА с высоким риском тромбоза, особенно тройная позитивность (triple positivity) АФА, циркуляция ВА и антитела к b2GPI домену 1.

АФА-профиль высокого риска тромбозов и осложнений беременности:

- тройная позитивность АФА = ВА + aCL + ab2GPI;
- циркуляция ВА;
- антитела к b2GPI домену 1.

Различные титры АФА, а также их однократное, двойное или тройное присутствие имеют различное клиническое значение. «Triple positivity» строго ассоциируется с развитием тромбозов и акушерских проблем по сравнению с присутствием лишь одного или двух видов антифосфолипидных антител (Рисунок 4.5). Это степень выраженности синдрома. Наличие только ВА без наличия анти-β2GPI (или антипротромбиновых антител) не было достоверно связано с риском первого ТГВ (OR 1,3, 95 % ДИ 0,3–6,0). Однако у пациентов с положительным результатом теста на ВА и анти-β2GPI антитела (или анти-протромбин) риск

впервые возникшего тромбоза глубоких вен увеличился до 10,1 (95 % ДИ 1,3–79,8). Достоверно чаще в основной группе исследования были диагностированы triple и double positivity ($p=0.024$), а также антитела к аннексину V ($p=0.014$). А во время беременности этот риск еще выше. В нашей работе triple (22,4%) и double (18,2%) позитивность была выявлена намного чаще у беременных с тромбозами по сравнению с небеременными пациентками с тромбозами (6% и 12% соответственно). То есть, риск тромбозов во время беременности у женщин с АФС был выше почти в 3,7 раза у женщин с тройной позитивностью и в 1,5 раза с двойной позитивностью АФА.

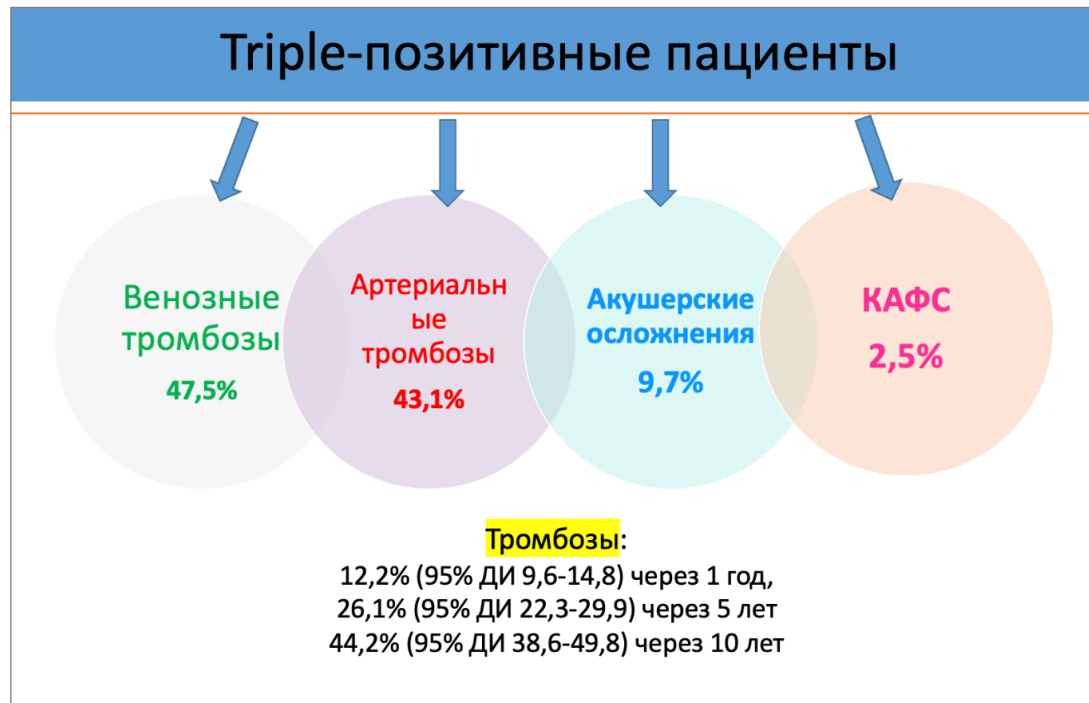


Рисунок 4.5 – Частота тромбозов и акушерских осложнений у пациентов с triple-positivity

Исследование, проведенное в университете Падуи, продемонстрировало, что венозные тромбоэмболические осложнения наблюдались у 47,5% пациентов с тройной позитивностью, артериальные тромбозы в 43,1% случаев и осложнения беременности у 9,7%, катастрофическая форма АФС (КАФС) – в 2,5% [114]. Совокупная частота тромбоэмболических осложнений в период наблюдения составила 12,2% (95% ДИ 9,6-14,8) через 1 год, 26,1% (95% ДИ 22,3-29,9) через 5

лет и 44,2% (95% ДИ 38,6-49,8) через 10 лет. Пациенты с АФС и присутствием одновременно трех видов АФА подвергаются высокому риску развития тромбоемболических осложнений. Беременность лишь увеличивает этот риск и требует более настороженного отношения клиницистов в ведении таких беременных.

Риск тромбоза, связанного с беременностью у женщин с АФА, требует профилактики с использованием антикоагулянтов. Зарегистрированные тромбозы, в основном венозные, происходили при различных схемах лечения, в том числе с гепарином/НМГ и без него. Согласно результатам французского исследования [115] низкие дозы аспирина не оказывают влияния на профилактику последующего ВТЭ, в то время как могут иметь потенциальный положительный эффект на профилактику ТИА или инсульта. Различия в оценочном риске тромбоза при акушерском АФС привели к неопределенности в ведении этих пациенток и к различным подходам к назначению профилактического антитромботического лечения таким женщинам [116]. Учитывая более высокий риск венозного и артериального тромбоза, наблюдаемый у женщин с чисто акушерским АФС, возможно, следует использовать долгосрочные антикоагулянты для тромбопрофилактики. Вопрос о том, можно ли рассматривать вопрос о проведении непрерывной первичной профилактики при наличии высокого титра АФА или стойкой циркуляции ВА (или triple positivity) и дополнительных факторов риска тромбоза, включая наследственную тромбофилию, а также о том, какова оптимальная схема профилактики в ситуациях риска для женщин с чисто акушерским АФС, все еще остается открытым вопросом. В то же время решение остается за лечащими врачами и пациентами на основе тщательной оценки и консультаций относительно риска тромбоза в соответствии с имеющимися данными из литературы.

Для беременных женщин, перенесших тромбоз в анамнезе, терапевтическая, скорректированная доза низкомолекулярного гепарина плюс низкие дозы аспирина является оптимальной терапией во время беременности с последующей пероральной антикоагулянтной терапией минимум в течение 6 недель в

послеродовом периоде. Если антифосфолипидные антитела сохраняются, должна рассматриваться возможность длительного курса антикоагулянтной терапии. Мы придерживались данной рекомендации; все беременные с АФС получали терапевтические дозы НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина. В тех случаях, когда циркуляция АФА сопровождалась тромбоцитопенией, дополнительным методом лечения был внутривенный нормальный иммуноглобулин человека. Но даже при двойной антикоагулянтной терапии низкими дозами аспирина и НМГ беременность сопряжена с высоким риском рецидива тромбоза. Многие ведущие специалисты в области тромбозов утверждают, что пациентов с тройной позитивностью АФС следует лечить иначе, чем других пациентов с тромбозом. Таким больным требуется более интенсивный антитромботический режим.

Проведенное нами исследование позволило разработать принципы дородового консультирования и стратегию рационального ведения беременности у пациенток с тромбозами в анамнезе.

На этапе планирования беременности основной задачей является оценка факторов риска: 1) согласно имеющимся шкалам; 2) в случае недостаточного количества данных (баллов) для назначения антикоагулянтной терапии – выявление дополнительных факторов риска: наличие/отсутствие полиморфизмов генов (PAI-I-I, F2 Thr165Met); 3) на этапе планирования беременности женщинам с высоким уровнем Д-Димера, гиперфибриногенемией или гиперкоагуляционным синдромом по результатам общеоценочных тестов и ТЭГ мы рекомендуем проведение тромбопрофилактики с контролем дозы антикоагулянтов до нормализации параметров, но не менее 1 месяца.

Во время беременности согласно национальным и международным рекомендациям женщины с тромбофилией высокого риска имеют высокий риск венозной тромбоэмболии, вызванной беременностью, и должны получать до- и послеродовую профилактику. В связи с возможным изменением клинической ситуации и появлением дополнительных факторов риска тромбозов, у всех беременных обязательна переоценка баллов во втором и третьем триместрах

беременности.

Женщинам с тромботическим АФС, которые на этапе планирования беременности получали антагонисты витамина К, рекомендуется переход на низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и препараты из группы НМГ (Рисунок 4.6).

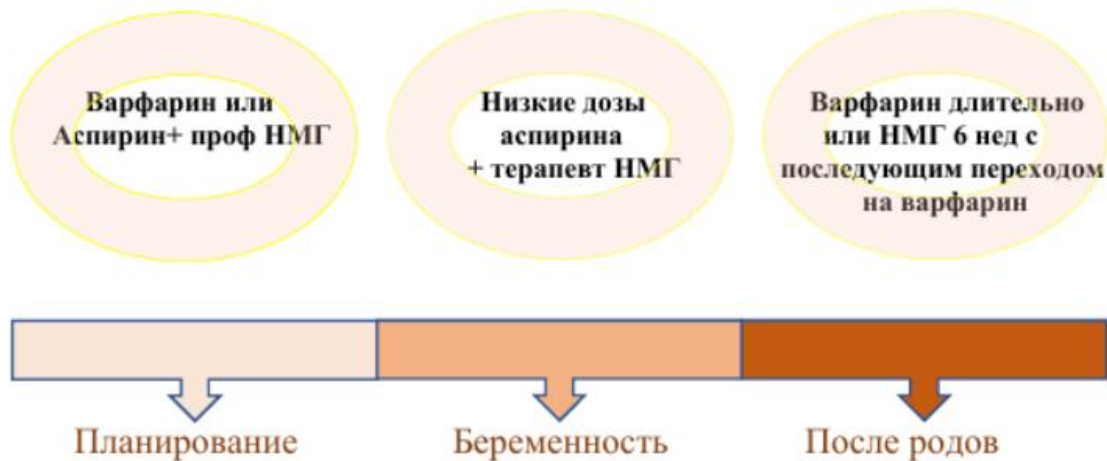


Рисунок 4.6 – Тромбопрофилактика у женщин с тромботическим АФС и акушерскими осложнениями в анамнезе

Для беременных женщин, перенесших тромбоз в анамнезе, терапевтическая, скорректированная доза низкомолекулярного гепарина плюс низкие дозы аспирина является оптимальной терапией во время беременности с последующей пероральной антикоагулянтной терапией минимум в течение 6 недель в послеродовом периоде [104, 114, 117]. Следует отметить, что женщины с циркуляцией одновременного трех видов АФА (triple positivity) и высоким риском тромбозов и акушерских осложнений, получали более интенсивный режим тромбопрофилактики с подбором дозы согласно массе тела (эноксапарин натрия 1 мг/кг веса каждые 12ч или дальтепарин 100 МЕ/кг каждые 12ч).

Женщины с наследственной тромбофилией высокого риска тромбозов также получают антенатальную и постнатальную тромбопрофилактику рецидивов тромбоза (Рисунок 4.7).

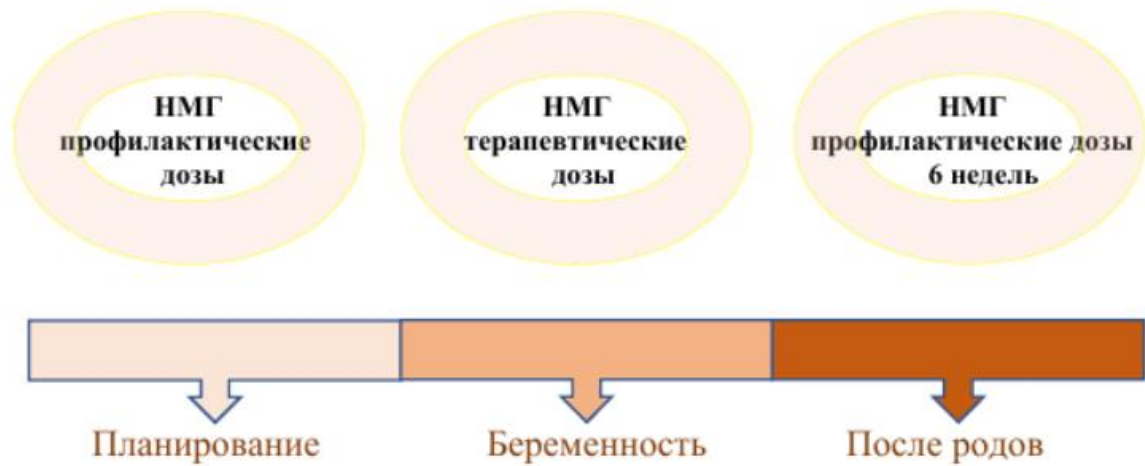


Рисунок 4.7 – Тромбопрофилактика у женщин с наследственной тромбофилией высокого риска и тромбозами в анамнезе

Во время беременности пациентки с гомозиготным полиморфизмом PAI-I и/или гомозиготным/гетерозиготным полиморфизмом F2 Thr165Met продолжали антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином в течение всей беременности и 6 недель послеродового периода (Рисунок 4.8).

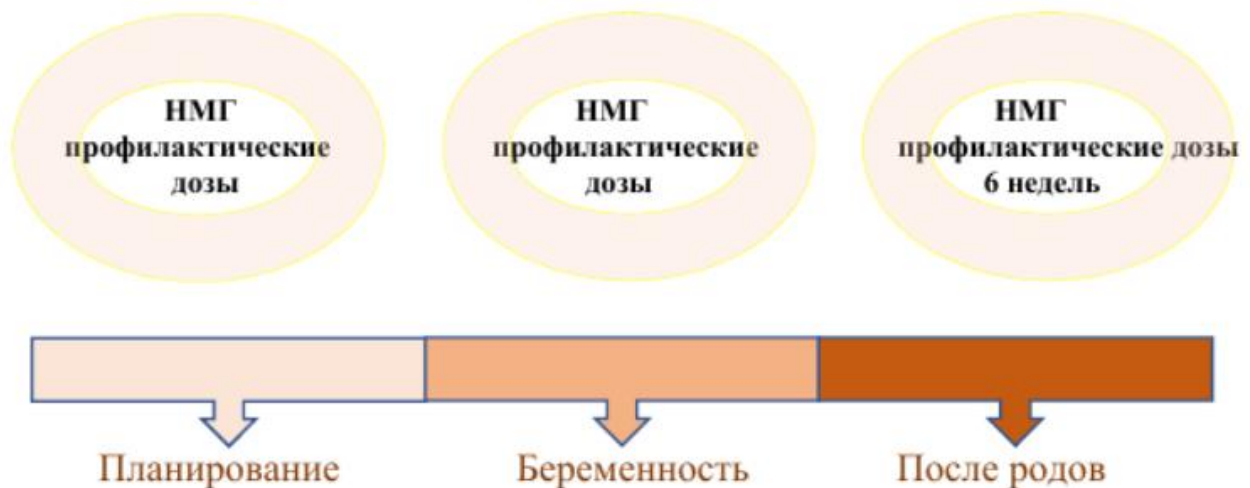


Рисунок 4.8 – Тромбопрофилактика у женщин с гомозиготным полиморфизмом PAI-I 4G/4G и гомозиготным полиморфизмом F2 Thr165Met

Наше исследование показало, что лучшие результаты в плане исходов беременности наблюдались у женщин, которые начинали антикоагулянтную тромбопрофилактику еще на этапе планирования беременности. Несмотря на

отсутствие официальных рекомендаций, мы считаем целесообразным начинать прием аспирина и НМГ предварительно на этапе зачатия и продолжать после подтверждения беременности до появления первых признаков родов с отменой НМГ за 24 ч до предполагаемой даты родов.

С нашей точки зрения, гепарин, низкомолекулярные гепарины и их дериваты еще десятилетиями будут применяться в клинической практике, даже несмотря на появление новых препаратов. Это антикоагулянтный выбор при беременности у женщин с тромбозами. Все ведущие клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений рекомендуют НМГ в качестве предпочтительного антикоагулянта для беременных женщин [118, 119]. Гепарины не проходят плацентарный барьер и не оказывают нежелательных эффектов на плод, что обусловлено также их неантикоагулянтными свойствами, которые не только дополняют, а иногда, может быть, и превышают по значимости их антикоагулянтные свойства. На сегодняшний день описано более 250 протеинов, которые связывают гепарин и чьи биологические свойства модулируются гепарином. Одними из важнейших неантикоагулянтных свойств гепарина являются противовоспалительные.

Сложная сеть цитокинов и факторов роста необходима для дифференцировки и восприимчивости эндометрия во второй половине менструального цикла, что является крайне важным для успешной имплантации и наступления беременности. Благополучное течение беременности зависит от многих факторов, и в том числе от баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, которые участвуют в росте и развитии плода. Одним из цитокинов, который влияет на физиологию и патологию эндометрия и раннюю имплантацию, является фактор некроза опухоли (TNF)- α . Регулируя ангиогенез, апоптоз, пролиферацию, дифференцировку и транспорт лейкоцитов в эндометрии человека, TNF- α играет важную патофизиологическую роль при меноррагии, эндометриозе и бесплодии [120]. Концентрация, распределение рецепторов и продолжительность стимуляции определяют, оказывает ли TNF- α благоприятное или неблагоприятное воздействие на

репродуктивную функцию женщины и беременность. Сдвиг в сторону провоспалительного профиля цитокинов Th1 способствует неудаче имплантации или самопроизвольному выкидышу. Физиологические уровни цитокина TNF- α необходимы для создания баланса между слиянием клеток и степенью апоптоза ворсинчатого трофобласта, что контролирует степень инвазии трофобласта в децидуальную оболочку матери. Однако чрезмерные уровни TNF- α приводят к избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-6, и связаны с различными заболеваниями репродуктивной системы, такими как инфекции амниотической оболочки, привычные потери плода, преэклампсия, преждевременные роды или эндометриоз. Гепарин и его дериваты дозозависимо ингибируют TNF- α -индуцированную активацию транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и ослаблял TNF- α -индуцированную продукцию интерлейкинов IL-6, IL-8, циклина D1 на уровне мРНК. Кроме того, гепарин снижает пролиферацию клеток, индуцированную TNF- α . Таким образом, гепарины способны ингибировать TNF- α /NF- κ B-опосредованные воспалительные эффекты в эндометрии человека помимо его классической функции в качестве антикоагулянта и на молекулярном уровне оказывают противовоспалительное действие, что важно у женщин, страдающих неудачами имплантации даже в отсутствие тромбофилии. Поэтому, мы считаем оправданным применение НМГ на этапе прегравидарной подготовки, когда происходит подготовка эндометрия к имплантации, в том числе у женщин с тромбофилическими нарушениями низкого тромбогенного риска.

В дополнение к повышенному риску тромбообразования, женщины с тромбофилией в нашей работе также имели повышенный риск других неблагоприятных исходов для матери и плода (Рисунок 4.9), предположительно связанных с плохой перфузией плаценты, вторичной по отношению к тромбозу (потери беременности на ранних сроках (52,8%) и на поздних сроках (17,5%), антенатальная гибель плода после 20 нед (9,3%), преэклампсия (4,6%), задержка роста плода (5,6%).

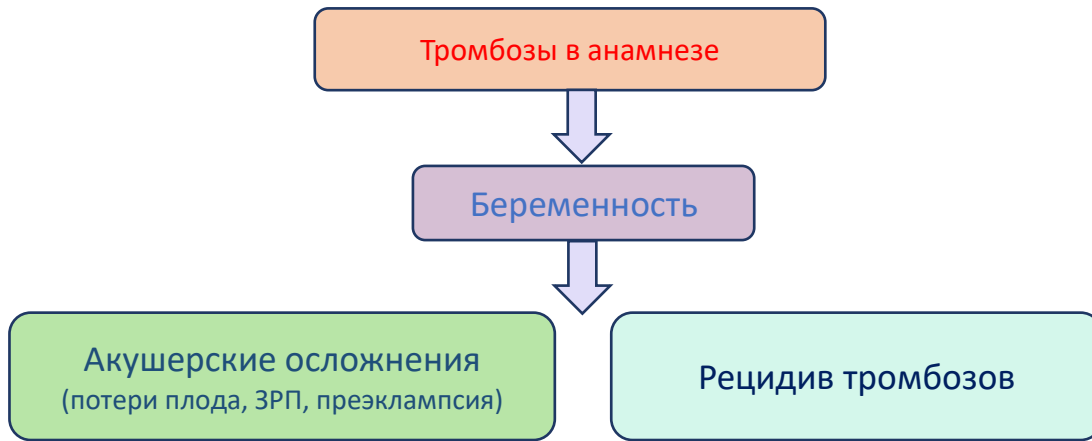


Рисунок 4.9 – Исход беременности без антикоагулянтной терапии у женщин с тромбозами в анамнезе

К сожалению, 28 из 50 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и тромбозами были обследованы на наличие генетической и приобретенной тромбофилии лишь после случившегося тромбоза, несмотря на потери плода в анамнезе. Выявленная тромбофилия явилась показанием к назначению антикоагулянтной терапии и, возможно, одним из факторов, способствующих сохранению беременности. Комбинированный протокол ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярного гепарина дал положительные результаты не только в предотвращении рецидивов тромбозов, но и повторных потерь беременностей и других акушерских осложнений. Об этом свидетельствуют статистически значимое увеличение числа своевременных родов с рождением живого здорового ребенка ($p < 0.001$), снижение потерь плода до 10 недель ($p < 0.001$), потерь плода на сроке 10-20 недель ($p < 0.001$), антенатальной гибели плода после 20 недель ($p = 0.002$) и тяжелой преэклампсии ($p = 0.026$) после назначения противотромботической терапии женщинам с тромбозами и осложнениями беременности в анамнезе. Исход был более благоприятный, со значительно более низкой частотой самопроизвольных абортов у женщин, получавших антитромботическую профилактику НМГ, начиная с первого триместра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка данных, полученных в ходе исследования, и анализ мировой литературы, посвященной проблеме ведения беременности у женщин с тромбоэмболическими осложнениями, позволяет высказать ряд определенных суждений

В настоящее время существует ряд моделей оценки риска ВТЭ во время беременности и послеродового периода. Но ни одна из этих моделей не была должным образом валидирована во время беременности, и они имеют ограниченные возможности для выявления лиц, подверженных риску ВТЭ. Существующие шкалы антенатальной и постнатальной оценки риска тромбозов не всегда позволяют точно прогнозировать, у кого из беременных произойдет тромбоз. Почти 70% женщин с тромбозами во время беременности изначально не были антенатально расценены как кандидаты на проведение тромбопрофилактики и не получали антикоагулянтную терапию в связи с недостаточным количеством баллов согласно существующим клиническим рекомендациям.

Все женщины должны быть оценены на наличие факторов риска развития тромбозов уже на ранних сроках беременности. Ранее существовавшие и приобретенные во время беременности факторы означают, что риск индивидуален и меняется с течением времени. Поэтому, помимо первоначальной оценки факторов риска ВТЭ, необходима переоценка во втором, третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде. Многие осложнения можно предотвратить, если своевременно проводить стратификацию рисков на протяжении всей беременности.

Два основных фактора, которые влияли на риск тромбозов во время беременности – это: 1) вид тромбофилии, 2) обстоятельства, при которых произошел предыдущий тромбоз, то есть был он спровоцированным или неспровоцированным.

Необходимо определить, кто нуждается в скрининге на тромбофилию, и соответственно, кто нуждается в тромбопрофилактике. Около 75% случаев

венозных тромбоэмболических осложнений в нашем исследовании было связано с тромбофилией (20,8% – с наследственной тромбофилией высокого риска; 54,2% – с приобретенной тромбофилией (АФС)). Мы считаем, что обследование на тромбофилии должны проходить все женщины с перенесенным тромбозом.

В случае артериальных тромбозов, антифосфолипидный синдром или генетическая тромбофилия высокого риска в нашем исследовании не были определяющими факторами риска развития ишемического инсульта. Учитывая малое количество пациентов с ишемическими инсультами во время беременности мы не выявили статистически достоверной связи между артериальными тромбозами и тромбофилией.

После исключения тромбофилии высокого риска есть целый ряд полиморфизмов, который может быть новым кандидатом в качестве фактора риска тромбозов у беременных. Более 50% случаев тромбозов в нашей работе были связаны с гомозиготным генотипом ингибитора плазминогена 1-го типа 4G/4G ($p < 0,001$) и протромбина Thr165Met ($p < 0,001$).

После прекращения лечения антикоагулянтами пациентки с первым неспровоцированным ВТЭ имеют гораздо более высокий риск рецидива по сравнению с пациентами с ВТЭ, спровоцированным основным транзиторным фактором риска.

Профилактическая антикоагулянтная терапия должна подбираться индивидуально в зависимости от факторов риска, наличия тромбофилии, истории предыдущих беременностей и их исходов.

Женщины с тромбозами в анамнезе имеют повышенный риск других неблагоприятных исходов для матери и плода, связанных с плохой перфузией плаценты, вторичной по отношению к тромбозу (потери беременности на ранних сроках (52,8%), потери плода на поздних сроках (17,6%), антенатальная гибель плода после 20 нед (9,3%), преэклампсия (4,6%), задержка роста плода (5,6%).

Назначение протривотромботической терапии приводит не только в предотвращению рецидивов тромбозов, но и повторных потерь беременностей и других акушерских осложнений (увеличение числа своевременных родов с

рождением живого здорового ребенка ($p < 0.001$), снижение потерь плода до 10 недель ($p < 0.001$), потерь плода на сроке 10-20 недель ($p < 0.001$), антенатальной гибели плода после 20 недель ($p = 0.002$) и тяжелой преэклампсии ($p = 0.026$).

Исход является более благоприятный со значительно более низкой частотой повторных ВТЭ и самопроизвольных аборт при назначении тромбопрофилактики, начиная с первого триместра беременности.

ВЫВОДЫ

1. Дородовое консультирование беременных с венозными тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе с критической оценкой личного и семейного тромботического и акушерского анамнеза, скринингом на антифосфолипидные антитела и генетическую тромбофилию позволяет выработать эффективную стратегию ведения беременности.

2. 70,2% женщин с тромбозами во время беременности не получали антикоагулянтную терапию, так как не были антенатально расценены как кандидаты на проведение тромбопрофилактики, несмотря на использование при их ведении существующих ныне методических рекомендаций по профилактике венозного тромбоэмболизма. У 47,1% женщин, которые не получали антикоагулянтную терапию, была выявлена тромбофилия высокого риска.

3. Наиболее серьезным гемостазиологическим фактором риска венозных тромбозов у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе (54,2%) явилась циркуляция антифосфолипидных антител ($p < 0,001$). Риск тромбозов во время беременности у женщин с АФС был выше в 3,7 раз у женщин с тройной позитивностью и в 1,5 раза с двойной позитивностью АФА.

4. Достоверная связь венозных тромбозов была обнаружена с гомозиготным генотипом ингибитора плазминогена 1-го типа 4G/4G ($p < 0,001$) и протромбина Thr165Met ($p < 0,001$). Гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-I 4G/4G (45,8%) и протромбина F2 Thr165Met (20,8%) достоверно чаще встречались у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ и $p = 0,023$ соответственно; ОШ 6.744, 95% ДИ: 1.195-38.056).

5. Назначение антикоагулянтной терапии с ранних сроков беременности у пациенток с тромбозами и гомозиготными полиморфизмами PAI-I 4G/4G и F2 Thr165Met позволяет предотвратить не только венозные тромбозы, но и акушерские осложнения в отсутствие геморрагических осложнений.

6. Противотромботическая терапия у женщин с тромбозами и

осложнениями беременности в анамнезе способствовала увеличению числа своевременных родов с рождением живого здорового ребенка ($p < 0.001$), снижению потерь плода до 10 недель ($p < 0.001$), потерь плода на сроке 10-20 недель ($p < 0.001$), антенатальной гибели плода после 20 недель ($p = 0.002$) и тяжелой преэклампсии ($p = 0.026$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Первичное акушерское обследование беременных женщин с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе должно включать скрининг и оценку сосудистых факторов риска, обсуждение риска развития повторного тромбоза во время беременности, а также консультирование по вопросам здорового образа жизни.

2. Помимо первоначальной оценки факторов риска ВТЭ, женщины с предшествующими тромбоемболическими и акушерскими осложнениями в анамнезе, должны быть обследованы на приобретенные и наследственные формы тромбофилии высокого тромбогенного риска (антифосфолипидный синдром, мутации в гене фактора V F5 G1691A и протромбина F2 G20210A, дефицит антитромбина, протеина C, протеина S).

3. После исключения тромбофилии высокого риска есть целый ряд полиморфизмов, который может быть новым кандидатом в качестве фактора риска тромбозов у беременных. В связи с тем, что гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-I 4G/4G (45,8%) и протромбина F2Thr165Met (20,8%) достоверно чаще встречались у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ и $p = 0,023$ соответственно), мы рекомендуем всем беременным с тромбозами в анамнезе обследование на наличие/отсутствие генотипов ингибитора плазминогена 1-го типа PAI-I и протромбина Thr165Met.

4. Ранее существовавшие и приобретенные во время беременности факторы означают, что риск индивидуален и меняется с течением времени. Необходима переоценка во втором, третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде. Многие осложнения можно предотвратить, если своевременно проводить стратификацию рисков на протяжении всей беременности.

5. Оценка и контроль исследований, проведенных для выявления этиологического фактора развития тромбоза, позволяет выработать соответствующую стратегию вторичной профилактики. Для беременных женщин

с циркуляцией АФА и перенесших тромбоз в анамнезе, терапевтическая, скорректированная доза низкомолекулярного гепарина плюс низкие дозы аспирина является оптимальной терапией во время беременности с последующей пероральной антикоагулянтной терапией минимум в течение 6 недель в послеродовом периоде.

6. Женщины с наследственной тромбофилией высокого риска тромбозов рекомендуется скорректированная антенатальная и постнатальная тромбопрофилактика рецидивов тромбоза на протяжении всей беременности и 6 недель после родов.

7. Во время беременности пациентки с гомозиготными формами полиморфизмами генов PAI-I и F2 Thr165Met должны получать профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АТ – антитромбин

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВКА – антагонисты аитамина К

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭ – венозные тромбоэмболические осложнения

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

ИТП – индекс тромбодинамического потенциала

ИФА – иммуноферментный метод

КТГ – кардиотокография

КТПА – компьютерная томографическая ангиография легких

МНО – международное нормализованное отношение

МПК – маточно-плацентарный кровоток

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

НЯК – неспецифический язвенный колит

ОШ – отношение шансов

ПВ – протромбиновое время

ППК – плодово-плацентарный кровоток

РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина

СКВ – системная красная волчанка

СКТ – спиральная компьютерная томография

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТФ – тканевой фактор

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭХО-КГ – эхокардиография

APC – activated protein C (активированный протеин C)

APC-R – резистентность к активированному протеину C

ASPREE – Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention

b2-GPI – b2-гликопротеин I

CHIPS – Control of Hypertension In Pregnancy Study

COVID-19 – coronavirus disease of 2019

dRVVT – diluted Russel venome time (время с разведенным ядом гадюки Рассела)

EAGeR – Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction

FDA – Food and Drug Administration (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets

ISTH – International Society Thrombosis and Haemostasis (Международное Общество по тромбозу и гемостазу)

MBRRACE – Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence

NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор «каппа-би»)

PAI-I – inhibitor of plasminogen activator (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа)

PC – protein C (протеин C)

PS – protein S (протеин S)

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Королевский колледж акушеров и гинекологов)

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2

TAFI – thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза)

TNF- α – tumor necrosis factor alpha (фактор некроза опухоли альфа)

TFPI – tissue factor pathway inhibitor (ингибитор пути тканевого фактора)

t- pa – tissue activator of plasminogene (тканевой активатор плазминогена)

V/Q – scan ventilation–perfusion scan (вентиляционно-перфузионное сканирование)

vWF – von Willebrand factor (фактор Виллебранда)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. Флебология т. 9, выпуск 2, № 4, 2015.
2. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):409-14. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.004. PMID: 1550727.
3. Макацария А.Д., Мингалимов М.А., Серов В.Н., Ди-Ренцо Д.К., Бицадзе В.О., Григорьева К.Н., Воробьев А.В., Хизроева Д.Х. Анафилактикоидный синдром беременности и нарушение системы гемостаза. *Акушерство и гинекология.* 2019; 11: 5-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.5-12>
4. Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department, and Department of Health and Social Services Northern Ireland. Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom, 1997–99. London: TSO; 2001
5. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost.* (2012) 10:840–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04690.x
6. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scot Med J* 1996;41:83 – 6
7. McColl M, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183– 8
8. Bitsadze V, Khizroeva J, Elalamy I, Alexander M. Venous thrombosis risk factors in pregnant women. *J Perinat Med.* 2020 Oct 26;jpm-2020-0011. doi: 10.1515/jpm-2020-0011. Epub ahead of print. PMID: 33098632
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium Green-top Guideline, 37 (2015), pp. 1-40

10. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756–66
11. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311–5
12. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611–20
13. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366–73
14. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56–60
15. Won HS, Kim DY, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J* 2011;41:23–7
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Air Travel and Pregnancy. Scientific Impact Paper No. 1. London: RCOG;2013
18. Hezelgrave NL, Whitty CJ, Shennan AH, Chappell LC. Advising on travel during pregnancy. *BMJ* 2011;342:d2506
19. McColl M, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000;108:272–4
20. Bergqvist D, Bergqvist A, Lindhagen A, et al. Longterm outcome of

patients with venous thromboembolism during pregnancy. In: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD, editors. Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynaecology. London: Chapman and Hall; 1992. p. 349–59

21. Clarke P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166–70

22. Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:348–52

23. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;334:759-62

24. Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Le Compte T, Samama M. Thrombosis in pregnancy and congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319–20

25. Walker ID. Congenital thrombophilia. In: Greer IA, editor. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology – thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall; 1997. p. 431–45

26. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374–80

27. McColl MD, Ellison J, Reid F, et al. Prothrombin 20210GA, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:567-9

28. Клинические рекомендации «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. акушерская тромбоэмболия». Версия: Клинические рекомендации РФ 2022 (Россия).

29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare

professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46–e110

30. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct;8(19):e012877. doi: 10.1161/JAHA.119.012877.

31. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke*. 2010;41:2985–2990

32. Lichy C, Padovani A, Magoni M, Grau A, Costa P, Volonghi I, et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? *Thromb Haemost*. 2017;101:813–817

33. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA on behalf of APS Action, et al The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:2028-2033

34. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, et al. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *International Journal of Stroke*. 2018;13(4):406-419. doi:10.1177/1747493017743801

35. Magee, LA, Pels, A, Helewa, M, Rey, E, von Dadelszen, P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 416–441

36. Coutts, SB, Wein, TH, Lindsay, MP Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke* 2015; 10: 282–291

37. Rosene-Montella, K, Keely, E, Barbour, L, Lee, R. Medical care of the pregnant patient, Philadelphia: American College of Physicians Press, 2008

38. Kozer, E, Nikfar, S, Costei, A, Boskovic, R, Nulman, I, Koren, G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1623–1630

39. Schisterman, EF, Silver, RM, Leshner, LL Preconception low-dose aspirin

and pregnancy outcomes: Results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 29–36

40. Rolnik, DL, Wright, D, Poon, LC Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622

41. Bell, AD, Roussin, A, Cartier, R The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011; 27: S1–59

42. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik P-O. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2, suppl):e691S-e736S. doi:10.1378/chest.11-2300

43. Datta, P, Rewers-Felkins, K, Kallem, RR, Baker, T, Hale, TW. Transfer of low dose aspirin into human milk. *J Hum Lact* 2017; 33: 296–299

44. Chan, WS, Rey, E, Kent, NE Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 527–553

45. Henderson, JT, Whitlock, EP, O'Connor, E, Senger, CA, Thompson, JH, Rowland, MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 695–703

46. Ahrens, KA, Silver, RM, Mumford, SL Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 689–698

47. Norgard, B, Puho, E, Czeizel, AE, Skriver, MV, Sorensen, HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 922–923

48. McGovern MC, Glasgow JF, Stewart MC. Lesson of the week: Reye's syndrome and aspirin: lest we forget. *BMJ*. 2001;322(7302):1591-1592. doi:10.1136/bmj.322.7302.1591

49. Xu, Z, Fan, J, Luo, X Anticoagulation regimens during pregnancy in

patients with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1248.e1–e9

50. Magee, LA, Singer, J, von Dadelszen, P. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372: 2367–2368

51. Abalos, E, Duley, L, Steyn, DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, pp. Cd002252–Cd002252

52. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107> (accessed 2 October 2017)

53. Ray, JG, Vermeulen, MJ, Schull, MJ, Redelmeier, DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): Population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797–1803

54. Bateman, BT, Hernandez-Diaz, S, Fischer, MA. Statins and congenital malformations: Cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1035–h1035

55. Zarek, J, Koren, G. The fetal safety of statins: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 506–509

56. Winterfeld, U, Allignol, A, Panchaud, A. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: A multicentre prospective study. *BJOG* 2013; 120: 463–471

57. Karalis, DG, Hill, AN, Clifton, S, Wild, RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1081–1090

58. Scott, CA, Bewley, S, Rudd, A. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 318–324

59. James, AH, Bushnell, CD, Jamison, MG, Myers, ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509–516

60. Goueslard, K, Cottenet, J, Mariet, AS. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 15–15

61. Savitz, DA, Danilack, VA, Elston, B, Lipkind, HS. Pregnancy-induced

hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 41–44

62. Shah, BR, Retnakaran, R, Booth, GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 2008; 31: 1668–1669

63. Ma, WJ, Huang, ZH, Huang, BX Intensive low-glycaemic-load dietary intervention for the management of glycaemia and serum lipids among women with gestational diabetes: A randomized control trial. *Public Health Nutr* 2015; 18: 1506–1513

64. Thompson, D, Berger, H, Feig, D Diabetes and pregnancy. *Can J Diab* 2013; 37: S168–183

65. Shanmugalingam, R, Reza Pour, N, Chuah, SC Vertebral artery dissection in hypertensive disorders of pregnancy: A case series and literature review. *BMC Preg Childbirth* 2016; 16: 164–164

66. Demir, CF, Inci, MF, Ozkan, F, Yildiz, M, Ozdemir, H. Clinical and radiological management and outcome of pregnancies complicated by cerebral venous thrombosis: A review of 19 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 1252–1257

67. Lamy, C, Hamon, JB, Coste, J, Mas, JL. Ischemic stroke in young women: Risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* 2000; 55: 269–274

68. Di Renzo GC, Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):135. doi:10.1016/j.ajog.2020.04.017

69. Ди Ренцо ДК, Макацария АД, Цибизова ВИ, Ф. Капанна Ф, Разеро Б, Комличенко ЭВ, и др. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса. *Вестник РАМН*. — 2020. — Т.75. — No1. — С. 83–92. 2020;75(1):83-92. doi:10.15690/vramn1324

70. E. Vlachodimitropoulou Koumoutsea, A.J. Vivanti, N. Shehata, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy *J. Thromb. Haemostasis*, 18 (7) (2020), pp. 1648-1652

71. J. Servante, G. Swallow, J.G. Thornton, et al. Haemostatic and thromboembolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis *BMC Pregnancy Childbirth*, 21 (1) (2021), p. 108
72. A. Pereira, S. Cruz-Melguizo, M. Adrien, L. Fuentes, E. Marin, T. Perez-Medina Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 99 (7) (2020), pp. 839-847
73. J. Yan, J. Guo, C. Fan, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 223 (1) (2020) 111.e1-.e14
74. L. Sentilhes, F. De Marcillac, C. Jouffrieau, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 223 (6) (2020) 914.e1-.e15
75. M. Knight, K. Bunch, A. Cairns, et al. Saving lives, improving mothers' care March–May, 2020 Rapid Report: Learning from SARS-CoV-2-Related and Associated Maternal Deaths in the UK, University of Oxford (2020)
76. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Coronavirus in pregnancy guidance 13th February 2021 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf> (2021) 9th July 2021
77. M. Knight, K. Bunch, N. Vousden, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study *bmj* (2020), p. 369
78. Brenner B, Grandone E, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, Tretyakova M. Approach to the Evaluation and Treatment of Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2021 Nov;39(5-06):186-193. doi: 10.1055/s-0041-1736188
79. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Jayakody H, Shakespeare J, Kotnis R, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care – Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014-16. National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford 2018
80. Creagh MD, Dehnel A, Rider L, et al. Does systematic risk assessment in

pregnancy identify women at risk for venous thromboembolism and so avoid thrombosis? Experience of an 18-month programme based on national guidance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013;11(SUPPL. 2):867

81. Crowley MP, Noone C, Higgins JR, et al. A Multicentre Study of Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Irish Medical Journal* 2017;110(5):567

82. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis* 2014;25(4):375-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000054>

83. Cutts BA, Tran H, Merriman E, et al. The utility of the well's clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011;9(SUPPL. 2):631. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04380_3.x

84. Dargaud YG, Rugeri L, Fleury C, et al. Individually tailored prophylaxis using a risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism. *Blood* 2015;126(23):889

85. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *British Journal of Haematology* 2009;145(6):825-35. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07698.x>

86. Francis Kim AP, Saleh M, Melendez Torres A, et al. Age and body mass index can screen for VTE risk at labor and delivery admission. *Obstetrics and Gynecology* 2020;135 (Supplement 1):39S

87. Francis Kim AP, Saleh M, Torres AM, et al. Impact of delivery-related factors on venous thromboembolism risk during labor. *Obstetrics and Gynecology* 2020;135 (Supplement 1):128S

88. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-3359.

doi:10.1182/bloodadvances.2018024802

89. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e1-e17. doi:10.1097/aog.0000000000002706

90. No GG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Puerperium Pregnancy and the Puerperium. Green-Top Guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. Accessed Nov 4 2021

91. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(1):3-13. doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01357.x

92. Gassmann N, Viviano M, Righini M, Fontana P, Martinez de Tejada B, Blondon M. Estimating the risk thresholds used by guidelines to recommend postpartum thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):452-459. doi:10.1111/jth.15166.

93. Middleton P, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub4. Accessed 14 June 2021

94. Wu Q, Ding D, Liu X, Guo SW. Evidence for a Hypercoagulable State in Women With Ovarian Endometriomas. *Reprod Sci.* 2015 Sep;22(9):1107-14. doi:10.1177/1933719115572478

95. Gariani K, Hugon-Rodin J, Philippe J, Righini M, Blondon M. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Jan;185:102-108. doi:10.1016/j.thromres.2019.11.019

96. Aung NL, Cook FJ. Insulin Resistance and Portal Vein Thrombosis. *Clin*

Diabetes. 2019 Apr;37(2):183-187. doi: 10.2337/cd18-0060

97. Liang C, Chung H, Dobson A J, Hayashi K, van der Schouw Y T, Kuh D et al. Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: pooled analysis of individual patient data of 618 851 women *BMJ* 2022; 377 :e070603 doi:10.1136/bmj-2022-070603

98. Brewerton, Charles MD; Thomas, Jacob MD; Harrison, Rachel MD; Holmgren, Calla MD. Autoimmune Diseases and Rates of Thromboembolism in Pregnancy [A278]. *Obstetrics & Gynecology*: May 2022 – Volume 139 – Issue – p 80S doi: 10.1097/01.AOG.0000825672.18541.92

99. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojaco A, Andreoli L, et al. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Sep 11:101322 DOI:10.1016/j.beem.2019.101322

100. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171-83

101. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases: A Population-Based Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Apr;22(3):285-91. doi: 10.1177/1076029614553023

102. Bentur OS, Sarig G, Brenner B, Jacob G. Effects of Acute Stress on Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Oct;44(7):662-668. doi: 10.1055/s-0038-1660853

103. Sun G, Jia Y, Meng J, Ou M, Zhu P, Cong S, et al. A genetic risk factor for thrombophilia in a Han Chinese family. *Mol Med Rep*. 2017 Apr;15(4):1668-1672. doi: 10.3892/mmr.2017.6217

104. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2021 Jan 25;36(4):e24. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e24

105. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin. Thromb. Hemost*. 2003;29:125–130. doi: 10.1055/s-2003-38897

106. Zhai J, Li Z, Zhou Y, Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. *J Reprod Immunol*. 2022

Mar;150:103490. doi: 10.1016/j.jri.2022.103490

107. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, Patrassi GM, Girolami A. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003 Oct;9(4):299-307. doi: 10.1177/107602960300900405

108. Geng B, Li S, Zhou J, Feng G. Correlation between PAI-1 rs1799889 polymorphism and venous thromboembolism: A meta-analysis of 48 case-control studies. *Phlebology*. 2020 Aug;35(7):472-479. doi: 10.1177/0268355519897552

109. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol*. 2002 Oct;71(2):89-93. doi: 10.1002/ajh.10192

110. Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ*. 2007;334(7607):1318-1321. doi:10.1136/bmj.39205.484572.55

111. Green D. Thrombophilia and Stroke, *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2003;10:3, 21-33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK

112. Арсланбекова М.О., Хизроева Д.Х. Ведение беременности и родов у женщины с сочетанной гомозиготной мутацией Лейдена и гетерозиготной формы протромбина G20210A. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):89–93. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.89-93>

113. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1083–1086

114. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8:237–42

115. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study., *Blood*, 2012, vol. 119 11(pg. 2624-2632)

116. Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B, Meroni PL, Rudniki C, Shoenfeld

Y. Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1086–1090

117. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2382–2391

118. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2128-2141. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.090. PMID: 33121721

119. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz J, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:1436 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.14363>

120. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta.* 2009 Feb;30(2):111-23. doi: 10.1016/j.placenta.2008.10.012

121. Султангаджиева Х.Г., Бабаева Н.Н., Егорова Е.С., Хизроева Д.Х., Султангаджиев М.Г. Патогенетически обоснованная тактика ведения беременности при ретрохориальной гематоме. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(5):548-561. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.227>

122. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Пятигорская Н.В., Акиншина С.В., Бабаева Н.Н., и др. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(3):295-312. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216>

123. Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya N, Arslanbekova M, Sultangadzhieva K, Vorobev A, Khamani I, Babaeva N, Antonova A. Antiphospholipid

Antibodies “Multi-Positivity” in Women with Thromboembolism [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/antiphospholipid-antibodies-multi-positivity-in-women-with-thromboembolism/>. Accessed September 22, 2022.

124. Khizroeva J, Bitsadze V, Tincani A, Makatsariya A, Arslanbekova M, Babaeva N, et al. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 May 27:1-8. doi: 10.1080/14767058.2021.1908992.

125. Arslanbekova M, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, Sultangadzhieva K, Babaeva N. Antithrombotic Therapy for Pregnant Woman with Bland-White-Garland Syndrome and Prosthetic Mitral Valves [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/antithrombotic-therapy-for-pregnant-woman-with-bland-whitegarland-syndrome-and-prosthetic-mitral-valves/>. Accessed June 29, 2020.

126. Makatsariya A, Sultangadzhieva K, Arslanbekova M, Khizroeva J, Bitsadze V, Egorova E, Babaeva N, Mashkova T. The Role of Antithrombotic Therapy in the Prevention of Adverse Pregnancy Outcomes [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-of-antithrombotic-therapy-in-the-prevention-of-adverse-pregnancy-outcomes/>. Accessed June 29, 2020.