

*На правах рукописи*



**Бабаева Нигяр Наби Кызы**

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Хизроева Джамиля Хизриевна**

**Официальные оппоненты:**

**Зайнуллина Марина Сабировна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства гинекологии и репродуктологии, профессор кафедры; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», главный врач

**Николаева Мария Геннадьевна** – доктор медицинских наук, акушерства и гинекологии с курсом дополнительного постдипломного образования, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом дополнительного постдипломного образования, профессор кафедры; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Алтайский филиал, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «26» декабря 2022 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.28  
доктор медицинских наук, профессор



**Семиков Василий Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Вопрос ведения беременности у женщин, перенесших тромбоз, является сложной задачей, так как женщины с предыдущим эпизодом венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) имеют в 3-4 раза более высокий риск ВТЭО во время последующих беременностей, чем вне беременности (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений, 2015). 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, снижению уровня фермента металлопротеиназы ADAMTS13. Для стратификации риска венозных тромбозомболических 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 ВТЭО у беременных женщин или женщин в послеродовом периоде (в течение 6 недель после родов) и наличие клинических рекомендаций по ведению беременных с тромбозами, ВТЭО остаются 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. Существуют разногласия по поводу того, как клинические, социально-демографические факторы и образ жизни влияют на риск ВТЭО во время беременности, 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. Специфическими факторами риска, связанными с беременностью, могут быть преэклампсия, эмболия околоплодными водами, массивное акушерское кровотечение вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)-синдрома, вспомогательные репродуктивные технологии, особенно при наличии тромбофилии. До сих пор не изучена полностью роль ряда соматических заболеваний и синдромов, таких как эндометриоз (Wu Q., 2015), СПКЯ (Gariani K., 2020), инсулинорезистентность (Aung N.L., 2019), бесплодие и потери плода (Liang C., 2022), аутоиммунные заболевания (Tincani A, 2019), а также стресс (Bentur O.S., 2018). Возможными новыми кандидатами на факторы риска тромбозов у беременных и родильниц могут быть другие полиморфизмы генов системы гемостаза и фибринолиза, в частности полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-I), и протромбина F2 Thr165Met, роль которых в патогенезе тромбозов активно изучается. Гипофибринолиз из-за избытка PAI-I типа был обнаружен у пациентов с тромбозом глубоких вен в различных исследованиях (Sartori M.T., 2003; Geng B., 2020). Избыточная экспрессия PAI-I у носителей генотипа 4G/4G и 4G/5G гена PAI-1 в одном из исследований приводила 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. 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 (Sun G., 2017). Значение этих генотипов во время беременности остается малоизученным.

Существующие национальные и международные клинические рекомендации по профилактике ВТЭ осложнений в акушерстве и гинекологии (Клинические рекомендации РФ «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия», 2022; Royal College of

Obstetricians and Gynaecologists Coronavirus in pregnancy guidance, 2021) в разной степени, но все же позволяют снизить вероятность тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, однако, точно предсказать, у кого будет тромбоз не представляется возможным. Возможно, поэтому, несмотря на разработку и использование различных шкал оценки риска развития ВТЭО 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. 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.

### **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 тромбоэмболических осложнений у женщин с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе в связи с существующими национальными клиническими рекомендациями по профилактике тромбоэмболических 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 антифосфолипидным синдромом (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 исследование позволило разработать принципы дородового консультирования и стратегию рационального ведения беременности у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Существующие в настоящее время шкалы антенатальной и постнатальной оценки риска венозных тромбоэмболических 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 тромбоэмболизм 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 № от «\_\_» сентября 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 6 печатных работ, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 6 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 (первая глава – обзор литературы, вторая глава – материалы и методы исследования, третья глава – результаты собственного исследования и четвертая глава – обсуждение результатов), а также выводов, практических рекомендаций, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 11 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 126 библиографических источников отечественных и иностранных публикаций.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы 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. Все женщины были

обследованы проспективно. Обследование включало клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также критическая оценка семейного и личного акушерского и тромботического анамнеза. Все женщины находились в репродуктивном возрасте, их возраст колебался от 28 до 37 лет, масса тела –  $65,1 \pm 1,6$  кг, рост –  $165 \pm 1,5$  см.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова МЗ РФ (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. Критерии включения в работу: наличие венозного тромбоемболического осложнения в анамнезе; наличие ишемического инсульта в анамнезе; наличие подтвержденной беременности после перенесенного тромботического события; наличие акушерских осложнений в анамнезе; возраст старше 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.

На первом этапе работы были изучены клиничко-анамнестические данные с критической оценкой тромботического анамнеза с определением анатомической локализации предшествующих тромбозов; оценены объем, продолжительность и эффективность предшествующей терапии; проведен анализ сопутствующих заболеваний. Причиной обращения к врачу стали планирование беременности или уже наступившая беременность. Всем беременным с тромбозами в анамнезе при первичном обращении была проведена тщательная оценка факторов риска тромбозов и полное клиничко-лабораторное исследование, которое включало инструментальные методы (УЗИ) и общепринятые методы, такие как клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, а также исследования системы гемостаза. Лабораторный анализ системы гемостаза

проводился поэтапно. Первоначальное обследование включало рутинно выполняемые базовые анализы. Следующий этап обследования был ориентирован на определенные проблемы и включал в себя такие тесты, как активность факторов свертывания, агрегация тромбоцитов, резистентность к активированному белку С, определение циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА). Данный этап обеспечил дальнейшее понимание аномалий скрининговых тестов и позволял осуществить более точный мониторинг противотромботического лечения. После выполнения базовых и скрининговых тестов было проведено обследование на приобретенные и наследственные формы тромбофилии высокого и низкого тромбогенного риска. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, к тромбофилии высокого риска относятся АФС, гомозиготная мутация гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A) или rs6025, гомозиготная мутация гена фактора II (протромбина) F2 G20210A или rs179996, сочетание гетерозиготных мутаций факторов V (Лейден) и II (протромбина), дефицит АТ, дефицит протеина С, дефицит протеина S. Тромбофилия низкого риска включает гетерозиготную мутацию гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A) и гетерозиготную мутацию гена фактора II (протромбина) F2 G20210A. Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) была основана на наличии стойкой циркуляции ВА и/или высокого титра антифосфолипидных антител (АФА) к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I. Помимо традиционных официально принятых лабораторных критериев АФС, была проведена диагностика и некритериальных АФА (антитела к аннексину V, протромбину, фосфатидилсерин-протромбину). После исключения тромбофилических дефектов высокого и низкого риска, нами было проведено обследование на дополнительные факторы риска, в частности полиморфизмы генов PAI-I, F2 Thr165Met, скрининг которых традиционно не проводится и риск тромбозов которых не известен.

Кроме того, помимо тромбозов была проведена оценка репродуктивных исходов у женщин с тромбозами в анамнезе.

### Результаты исследования и их обсуждение

Из 50 обследованных женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе венозные тромбозы встречались у 43 (86%) женщин, артериальные – у 7 (14%) пациенток. У одной из пациенток в анамнезе были одновременно и артериальные, и венозные тромботические события. У женщин наблюдались тромбозы различной локализации (Таблица 1), из которых преобладали тромбозы глубоких вен (ТГВ).

Таблица 1 – Анатомическая локализация артериальных и венозных тромбозов у женщин с акушерскими осложнениями и тромбозами (n=50)

Локализация тромбоза	Кол-во, n (%)
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	

Анализ факторов риска (Таблица 2) показал, что основными триггерами артериальных и венозных тромбозов у обследованных нами женщин были беременность (44%), прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (24%), оперативное вмешательство (16%), протокол экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (14%), аутоиммунные заболевания (14%), инфекция

(10%), курение (10%), послеродовой период (8%), авиаперелет (4%), катетер (6%), травма (4%). Следует отметить, что вне беременности среди факторов риска артериальных тромбозов преобладали прием КОК, артериальная гипертензия и оперативное вмешательство, в то время как венозных – беременность, протокол ЭКО, аутоиммунные заболевания и прием КОК.

Таблица 2 – Факторы риска артериальных и венозных тромбозов обследованных пациенток (n=50)

<b>Выявленные факторы риска тромбоза (на момент наступления тромбоза)</b>	<b>Количество случаев, n (%)</b>
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 выскабливания 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%)

Согласно данным обследования на приобретенную и генетическую тромбофилию пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе, тромбофилия высокого и низкого тромбогенного риска встречалась у большинства женщин (Таблица 3). Хочется отметить, что у большинства женщин (56%) обследование на приобретенную или генетическую тромбофилию было

выполнено уже после развившихся тромбоэмболических событий, несмотря на наличие в анамнезе акушерских осложнений.

Таблица 3 – Исследование тромбофилических дефектов у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе (n=50)

Показатели	Основн. группа n (%)	Контр. группа n (%)	$\chi^2$	P
Генетическая тромбофилия высокого риска, n (%)	10 (20)	0	9.000	<b>0,003</b>
Генетические дефекты высокого и низкого тромбоэмболического риска, n (%)	39 (78)	12 (30)	20.851	<b>&lt;0,001</b>
<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	<b>0,023</b>
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	<b>0,013</b>
гомозиготная форма, n	16	1 (2,5)	12.621	<b>&lt;0,001</b>
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
<i>Антифосфолипидный синдром, n (%):</i>				
- ВА, n (%)	18 (36)	0	18.000	<b>&lt;0,001</b>
- Антитела к b2-GPI, низкий титр, n (%)	11 (22)	0	10.025	<b>0,002</b>
- Антитела к b2-GPI, высокий титр, n (%)	6 (12)	1 (2,5)	2.796	0,095
- Антитела к кардиолипину, низкий титр, n (%)	8 (16)	0	7.024	<b>0,009</b>
- Антитела к кардиолипину, высокий титр, n (%)	3 (6)	2 (5,0)	0.042	0,837
<i>Triple positivity</i>	3 (6)	0	2.486	0,116
<i>Double positivity</i>	6 (12)	0	5.143	<b>0,024</b>
<i>Double positivity</i> с некритериальными антителами	7 (14)	0	6.072	<b>0,014</b>
<i>Некритериальные антифосфолипидные антитела:</i>				
антитела к PS-PT, n (%)	7 (14)	2 (5,0)	2.000	0,158
антитела к аннексину V, n (%)	6 (12)	0	5.143	<b>0,024</b>
антитела к протромбину	2 (4)	0	1.821	0,178
- 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	<b>0,021</b>
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; mF8 – фактор свертывания 8; n – абсолютные значения признака

Генетическая тромбофилия высокого тромбоэмболического риска была диагностирована у 10 (20%) женщин. Мутация Лейден F5 G1691A наблюдалась у 6 (12%) пациенток, из них гомозиготная форма – у 3 (6%). Мутация в гене протромбина G20101A – у 4 (8%) пациенток, из них гомозиготная форма – у 1 (2%). У 1 (2%) пациентки был выявлен дефицит антитромбина. Дефициты протеина C и S – были диагностированы у 1 (2%) и 4 (8%) соответственно. Мутация в гене F2 Thr165Met была диагностирована у 11 (22%), гомозиготный полиморфизм в гене PAI-I 4G/4G – у 16 (32%) женщин с тромбозами. Кроме того, у пациенток основной группы исследования встречались сочетанные варианты генетических дефектов: F2 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). Антитела к фосфатидилсерин-протромбину были выявлены – у 14%, антитела к аннексину V – у 12% пациенток и антитела к протромбину – у 4%. 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 некритериальных и критериальных антифосфолипидных антител в высоком титре у 7 (14%) женщин.

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  $p < 0.001$ . 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 ( $p = 0.023$ ).

Оценка репродуктивного анамнеза выявила, что в дополнение к повышенному риску тромбообразования, женщины имели повышенный риск других неблагоприятных исходов для матери и плода, 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 (АГП) после 20 нед (9,3%), преэклампсия (4,6%), задержка роста плода (ЗРП) (5,6%)).

Особого внимания заслуживает группа женщин ( $n = 24$ , 48%), у которых тромбозы произошли во время предыдущей беременности. 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. Большинство пациенток в нашей работе 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 1).

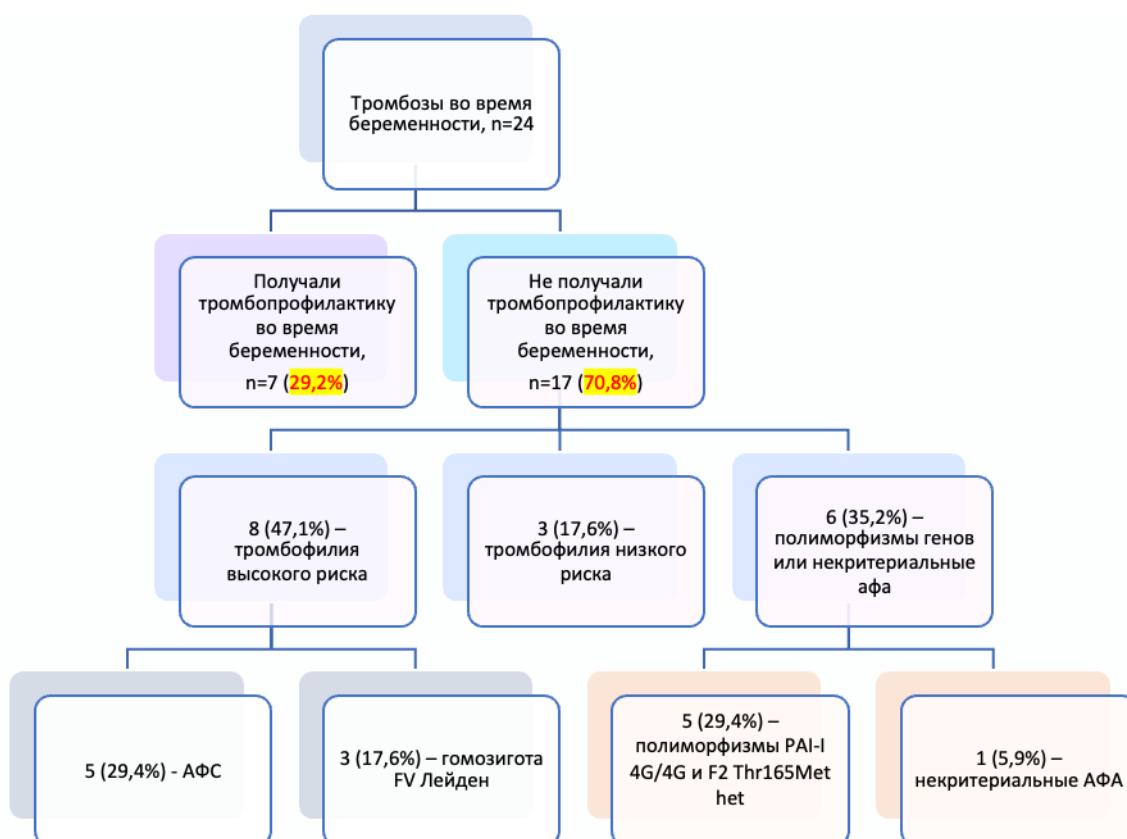


Рисунок 1 – Результаты обследования на тромбофилию пациенток, не получавших тромбопрофилактику

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. 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 тромбопрофилактики, 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).

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 (Таблица 4).

Таблица 4 – 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%)	<b>&lt;0,001</b>
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%)	<b>&lt;0,001</b>
Потери плода 10-20 недель в анамнезе, n (%)	19 (17,6%)	0	<b>&lt;0,001</b>
АГП после 20 недель в анамнезе, n (%)	10 (9,3%)	1 (2%)	<b>0,002</b>
Тяжелая ПЭ, n (%)	5 (4,6%)	0	<b>0,026</b>
ЗРП, n (%)	6 (5,6%)	4 (8%)	0,046
ПОНРП	1 (0,9%)	0	0,318
Примечания: АГП – антенатальная гибель плода, ПЭ – преэклампсия, ЗРП – задержка роста плода, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты			

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.

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. 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.

Женщинам с тромботическим АФС, которые на этапе планирования беременности получали антагонисты витамина К, рекомендуется переход на низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и препараты из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). 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. Женщины с наследственной тромбофилией высокого риска тромбозов рекомендуется скорректированная антенатальная и постнатальная тромбопрофилактика рецидивов тромбоза на протяжении всей беременности и 6 недель после родов. Пациентки с гомозиготными формами полиморфизма генов PAI-I и F2 Thr165Met должны получать профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода.

## **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 тромбоза. 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 тромбоэмболическими 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 антипротромбина, 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 F2Thr165Met должны получать

профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином на протяжении всей беременности и 6 недель послеродового периода.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе / Д.Х.Хизроева, **Н.Н.Бабаева**, Н.А. Макацария, И. Элалами, Ж.-К. Гри // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 528-540. – doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361 [**Scopus**].

2. Патогенетически обоснованная тактика ведения беременности при ретрохориальной гематоме / Х.Г. Султангаджиева, **Н.Н. Бабаева**, Е.С. Егорова, Д.Х. Хизроева, М.Г. Султангаджиев // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2021. – Т. 15, № 5. – С. 548-561. – doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.227 [**Scopus**].

3. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов / В.О. Бицадзе, Е.В. Слуханчук, Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова, Н.В. Пятигорская, С.В. Акиньшина, **Н.Н. Бабаева** [и др.] // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 295-312. – doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216 [**Scopus**].

4. Antiphospholipid Antibodies “Multi-Positivity” in Women with Thromboembolism / J. Khizroeva, V. Bitsadze, N. Makatsariya, M. Arslanbekova, K. Sultangadzhieva, A. Vorobev, I. Khamani, **N. Babaeva** [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 4, Suppl 1 [**Scopus**].

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

4. Antithrombotic Therapy for Pregnant Woman with Bland-White-Garland Syndrome and Prosthetic Mitral Valves / М. Arslanbekova, А. Makatsariya, J. Khizroeva, V. Bitsadze, K. Sultangadzhieva, **N. Babaeva** // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 4, Suppl 1 [**Scopus**].

6. The Role of Antithrombotic Therapy in the Prevention of Adverse Pregnancy Outcomes / A. Makatsariya, K. Sultangadzhieva, M. Arslanbekova, J. Khizroeva, V. Bitsadze, E. Egorova, **N. Babaeva** [et al.] // Res Pract Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 4, Suppl 1 [**Scopus**].