

Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова



Тромбофилии и беременность: старые
проблемы, современные решения

Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина



Прокоагулянты
Активность тромбоцитов

Антикоагулянты
Фибринолиз

Система гемостаза

Триада Вирхова (1856 год) и причины тромбообразования

Кровоток (скорость и характер):

Иммобилизация/паралич
Венозная недостаточность/
варикозные вены
Фибрилляция предсердий
Дисфункция левого желудочка



Состояние сосудистой стенки (эндотелия)

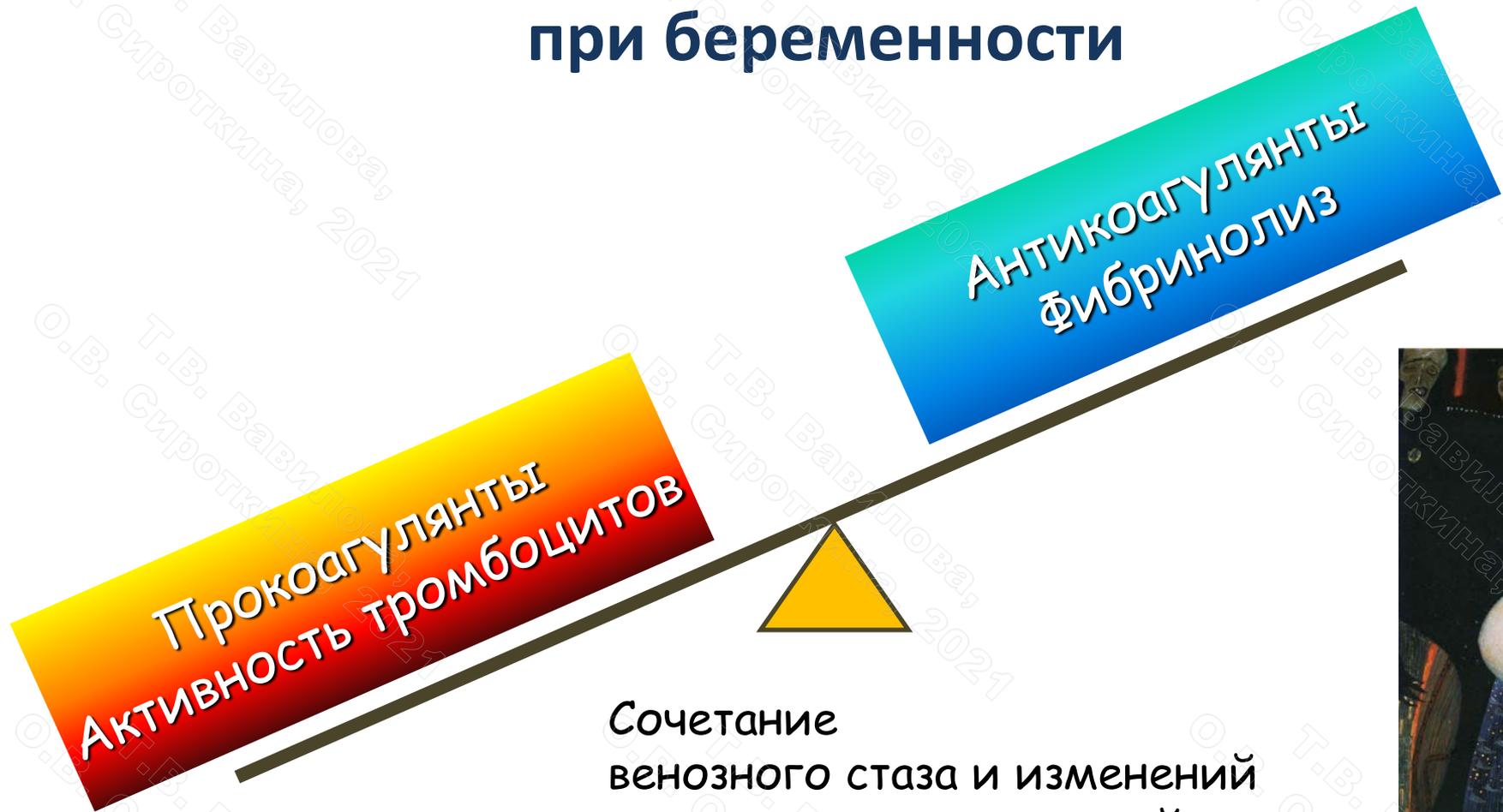
Травма/хирургия
Атеросклероз
Сахарный диабет
Патология/замена
сердечного клапана
Фибрилляция
предсердий

Гиперкоагуляция:

Травма/хирургия
Фибрилляция предсердий
Онкология
Беременность
Эстрогенная терапия

Сепсис
Тромбофилия
Воспаление кишечника
Нефротический синдром

Изменение гемостатического баланса при беременности



Сочетание
венозного стаза и изменений
гемостатических реакций



Компоненты системы гемостаза и беременность

	↑	↓
Прокоагулянты	I, V, VII, VIII, IX, X	XI
Антикоагулянты	аРС-резистентность	AT, PS
Белки адгезии	vWF	
Фибринолитические белки	PAI-1, PAI-2	t-PA
Локальные изменения в плаценте	TF	TFPI
Тромбоциты	Адгезивная и агрегационная способность	



Clark P. *Semin Vasc Med* 2003;3(1):13–24.

Bremme K. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):153– 68.

Что подразумевается под термином «тромбофилия»?

- ...необъяснимая тенденция к тромботическим эпизодам, главным образом, артериальным (*Nygaard, Brown, 1937*)
- ...увеличен риск тромбоза из-за наследственного дефицита антитромбина (*Egeberg, 1965*)
- ...состояние с или без клиники тромбоза, есть доказательства активации тромбоцитов и/или системы свертывания (*Rosenberg, 1978*)
- ...увеличен риск тромбоэмболических проявлений, основной фактор риска — нарушения гемостаза, включая фибринолиз (*Lechner, 1983*)

1995 г. ВОЗ и ISTH

Наследственная тромбофилия —

необычная склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейным анамнезом, со степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору, и с эпизодами рецидивов тромбозов.

ACCP (Американская коллегия торакальных врачей)

Chest, 2008; 133: 71-109

Тромбофилия —

наличие одного или более следующих признаков: дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, APC-резистентность, **лейденская мутация фактора V (FVLeiden), мутация гена протромбина G20210A**, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела.



thrombophilia



Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save

Email

Send to

Sorted by: Best match

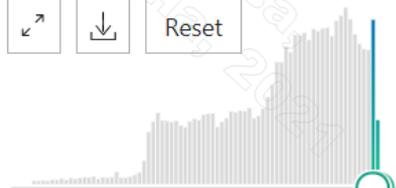
Display options

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR



Reset



2020-2021

TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

1,249 results

Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine.

1 Colucci G, Tsakiris DA.

Cite J Thromb Thrombolysis. 2020 May;49(4):618-629. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y.

PMID: 32248336 [Free PMC article.](#) Review.

Share Clinical **thrombophilia** is the consequence of multiple gene and/or environment interactions. ...Carrying out a **thrombophilia** examination in the physician's practice is often a cause of uncertainty and concern.

...

COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?

2

Cite Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A.

Lancet. 2020 Jun 6;395(10239):1758-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5. Epub 2020 May 25.

Share PMID: 32464112 [Free PMC article.](#) No abstract available.

[Lupus and thrombophilia : Antiphospholipid syndrome].

3

Lettau M, Schrezenmeier EV, Specker C, Dörner T.



thrombophilia pregnancy



Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save

Email

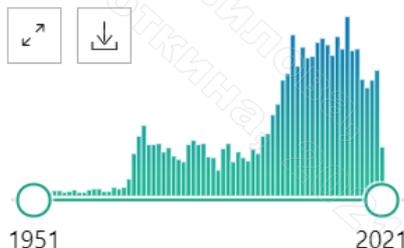
Send to

Sorted by: Best match

Display options

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE



4,739 results

Thrombophilia and Pregnancy Complications.

1 Simcox LE, Ormisher L, Tower C, Greer IA.

Cite Int J Mol Sci. 2015 Nov 30;16(12):28418-28. doi: 10.3390/ijms161226104.

PMID: 26633369 [Free PMC article.](#) Review.

Share There is a paucity of strong evidence associated with adverse **pregnancy** outcomes and **thrombophilia** in **pregnancy**. These problems include both early (recurrent miscarriage) and late placental vascular-mediated problems (fetal loss, pre-eclampsia, placental abru ...

Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test?

2 Arachchillage DRJ, Makris M.

Cite Semin Thromb Hemost. 2019 Feb;45(1):50-60. doi: 10.1055/s-0038-1657782. Epub 2018 Jun 4.

PMID: 29864774 Review.

Share In this narrative review, the authors explore the evolving understanding and evidence of inherited **thrombophilia** in recurrent miscarriages and other **pregnancy** complications, and whether antithrombotic treatment would modify **pregnancy** outcome in women with inh ...

Гены, ассоциированные с тромбофилией:

Genes associated with various forms of thrombophilia

Gene	OMIM gene	Disease	OMIM disease	Inheritance	Function
<i>F5</i>	612309	ТНPH2	188055	AD	Фактор V Activation of prothrombin to thrombin
<i>F2</i>	176930	ТНPH1	188050	AD	Протромбин (ф. II) Coagulation and maintenance of vascular integrity
<i>SERPINC1</i>	107300	AT3D	613118	AD	Антитромбин Inhibition of thrombin, regulation of blood coagulation cascade
<i>HRG</i>	142640	ТНPH11	613116	AD	Adaptor protein involved in coagulation, fibrinolysis
<i>PROS1</i>	176880	ТНPH5, ТНPH6	612336, 614514	AD, AR	Протеин S Prevention of coagulation, stimulation of fibrinolysis
<i>SERPIND1</i>	142360	ТНPH10	612356	AD	Thrombin, chymotrypsin inhibitor
<i>PROC</i>	612283	ТНPH3, ТНPH4	176860, 612304	AD, AR	Протеин С Regulation of blood coagulation by inactivating factors Va and VIIIa
<i>F13B</i>	134580	Deficiency of B subunit of factor XIII	613235	AR	B subunit of factor XIII, stabilizes fibrin clots
<i>F9</i>	300746	ТНPH8	300807	XLR	Activates factor X
<i>PLAT</i>	173370	ТНPH9	612348	AD	Involved in tissue remodeling, degradation
<i>THBD</i>	188040	ТНPH12	614486	AD	Regulation of amount of thrombin
<i>FGB</i>	134830	Congenital dysfibrinogenemia	616004	AD	Beta component of fibrinogen. After vascular injury, fibrinogen is converted into thrombin to form fibrin (major component of blood clots)
<i>FGG</i>	134850	Congenital dysfibrinogenemia	616004	AD	Gamma component of fibrinogen. After vascular injury, fibrinogen is converted into thrombin to form fibrin (major component of blood clots)
<i>HABP2</i>	603924	ТНPH1	188050	AD	Role in coagulation and fibrinolysis systems
<i>MTHFR</i>	607093	ТНPH1	188050	AD	Conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate

ТНPH=thrombophilia; AT3D=antithrombin III deficiency; AD=autosomal dominant; AR=autosomal recessive; XLR=X-linked recessive

Astrit Dautaj et al. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019; 90(Suppl 10): 44–46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758 (Италия, Албания)

Гены, ассоциированные с тромбофилией:

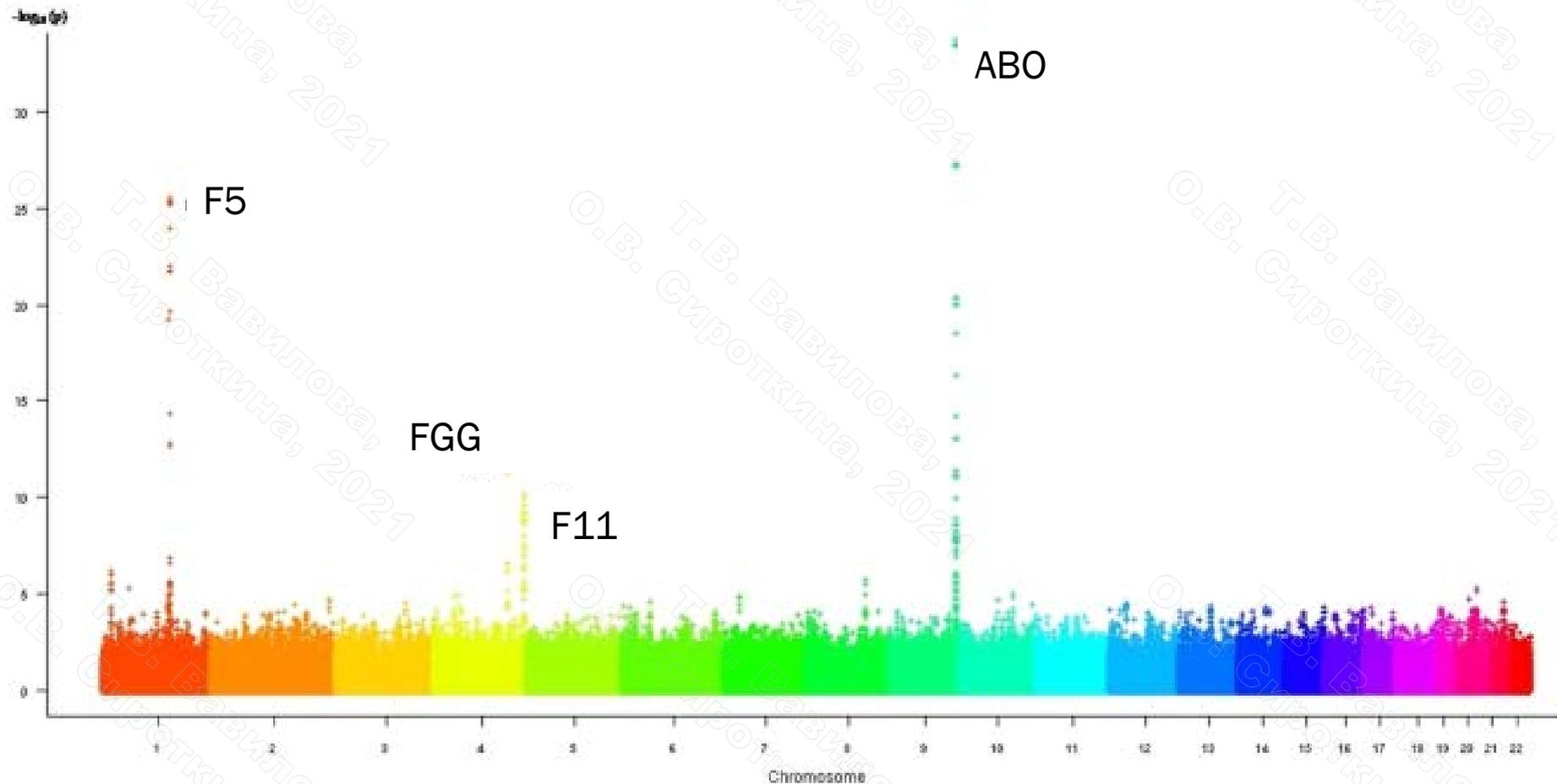
Genes associated with various forms of thrombophilia

Gene	OMIM gene	Disease	OMIM disease	Inheritance	Function
<i>F5</i>	612309	THPH2	188055	AD	Activation of prothrombin to thrombin
<i>F2</i>	176930	THPH1	188050	AD	Coagulation and maintenance of vascular integrity
<i>SERPINC1</i>	107300	AT3D	613118	AD	Inhibition of thrombin, regulation of blood coagulation cascade
<i>HRG</i>	142640	THPH11	613116	AD	Гистидин-богатый гликопротеин Adaptor protein involved in coagulation, fibrinolysis
<i>PROS1</i>	176880	THPH5, THPH6	612336, 614514	AD, AR	Prevention of coagulation, stimulation of fibrinolysis
<i>SERPIND1</i>	142360	THPH10	612356	AD	Серпин D1 Thrombin, chymotrypsin inhibitor
<i>PROC</i>	612283	THPH3, THPH4	176860, 612304	AD, AR	Regulation of blood coagulation by inactivating factors Va and VIIIa
<i>F13B</i>	134580	Deficiency of B subunit of factor XIII	613235	AR	B subunit of factor XIII, stabilizes fibrin clots
<i>F9</i>	300746	THPH8	300807	XLR	Activates factor X
<i>PLAT</i>	173370	THPH9	612348	AD	Активатор плазминогена тканевого типа Involved in tissue remodeling, degradation
<i>THBD</i>	188040	THPH12	614486	AD	Тромбомодулин Regulation of amount of thrombin
<i>FGB</i>	134830	Congenital dysfibrinogenemia	616004	AD	Beta component of fibrinogen. After vascular injury, fibrinogen is converted into thrombin to form fibrin (major component of blood clots)
<i>FGG</i>	134850	Congenital dysfibrinogenemia	616004	AD	Gamma component of fibrinogen. After vascular injury, fibrinogen is converted into thrombin to form fibrin (major component of blood clots)
<i>HABP2</i>	603924	THPH1	188050	AD	Гиалурон-связанный протеин 2 Role in coagulation and fibrinolysis systems
<i>MTHFR</i>	607093	THPH1	188050	AD	Conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate

THPH=thrombophilia; AT3D=antithrombin III deficiency; AD=autosomal dominant; AR=autosomal recessive; XLR=X-linked recessive

Astrit Dautaj et al. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019; 90(Suppl 10): 44–46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758 (Италия, Албания)

Генетика венозных тромбозов (исследование GWAS)



PLoS ONE 2011;6(9):e25581

Скрининговые тесты на тромбофилию:

Антитромбин

Протеин С

Протеин S

АПС-резистентность

Лейденская мутация фактора V (*F V Leiden*)

Мутация G20210A гена протромбина (*G20210A F II*)

Гомоцистеин

Mannucci, Semin Thromb Hemost 2005;31(1):5-10

Hertzberg et al, Am J Clin Pathol 2005;123(2):189-193

De Stefano et al, Haematologica 2002;87(10):1095-1108

Press et al, Arch Pathol Lab Med 2002;126(11):1304-1318

Номенклатура клинических лабораторных исследований

1965 год — впервые описана семья с наследственным дефицитом антитромбина (Egeberg, Thromb Diath Haemorrh 1965; 13:516-530)

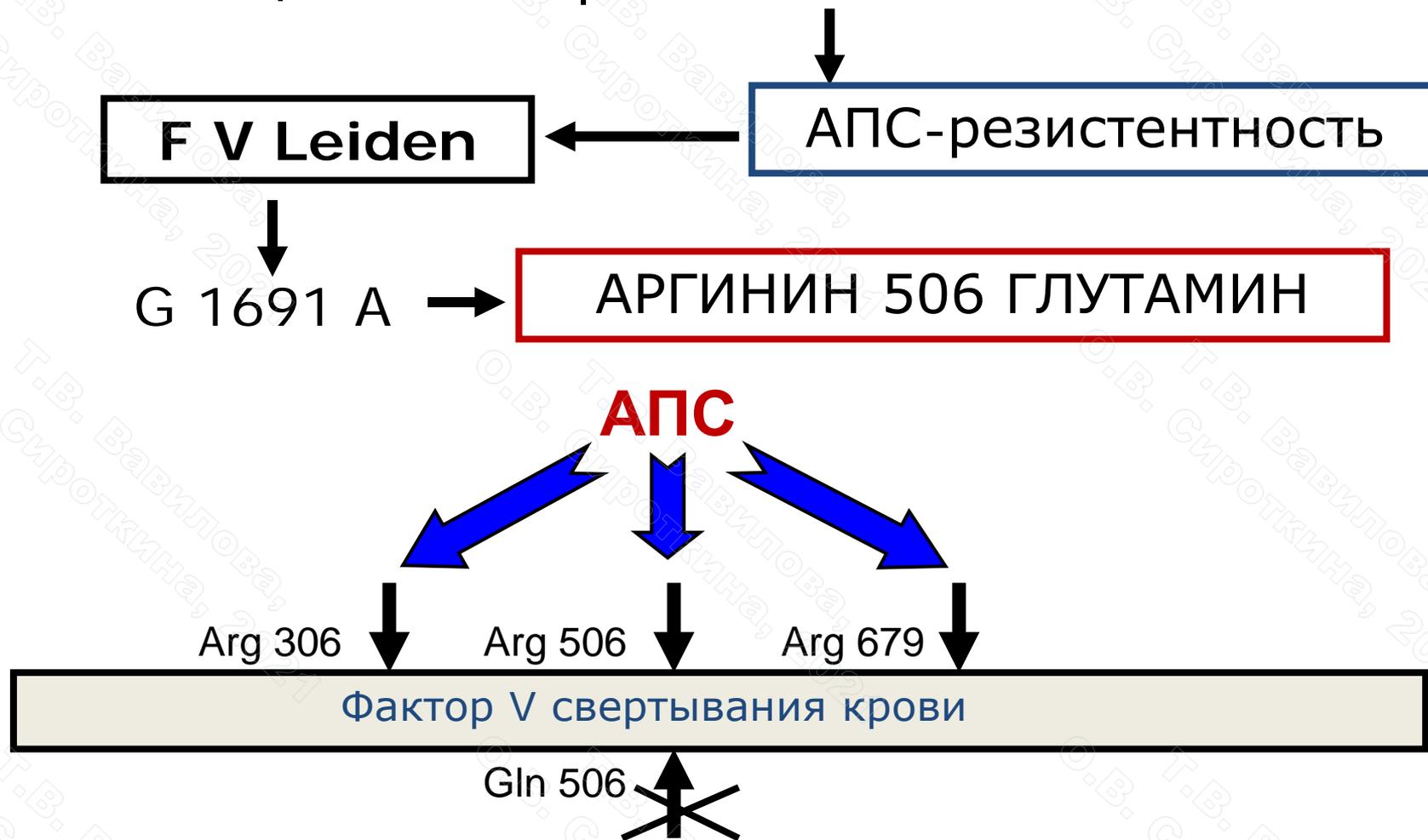
Начало 80-х годов — определены еще две причины наследственной тромбофилии — дефицит протеина С и протеина S (Griffin et al, J Clin Invest 1981; 68(5):1370-1373; Comp et al, J Clin Invest 1984; 74(6):2082-2088)

Причина дефицита — мутации гена!!!

Частота мутаций в популяции — 0.02% для антитромбина и 0.2%-0.4% для протеина С

Наследственные дефициты естественных антикоагулянтов определяются у 1-3% пациентов с тромбозами (Rosendaal, Thromb Haemost 1999; 82(2):610-619)

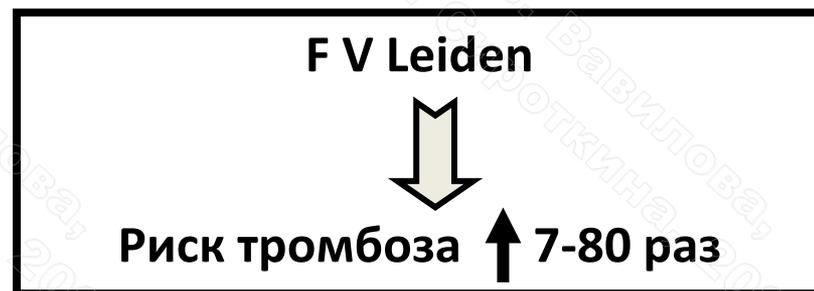
40-60% пациентов с тромбозом



Частота F V Leiden:

В европейских популяциях — 2-7%

У пациентов с тромбозами — до 20%



АПС-резистентность

Повышение уровня фактора VIII

Антифосфолипидные антитела

Оральные контрацептивы

Беременность

Гипергомоцистеинемия

Дефицит фосфолипидных
компонентов плазмы крови

95% — F V Leiden

Частота FV Leiden в различных группах пациентов:

СПб и Ленинградская обл.

- лица без ТЭО и ССЗ в анамнезе — 2,8%
- пациенты с ТГВ/ТЭЛА — 13,0%
- пациенты с ИМ — 4,9%
- пациенты с ИИ — 3,4%

г. Новосибирск

- пациенты с ТГВ — 12,9%
- пациенты с варикозной болезнью — 6,9%
- супружеские пары, в которых у женщин в анамнезе имелось две и более замерших беременности или же два и более самопроизвольных прерывания беременности в сроке до 24 недель — 5,8%
- женщины с тромбозом на фоне приема гормональных препаратов — 18,2%
- пациенты с ИИ в возрасте до 30 лет — 15,8%
- пациенты с ИМ — 4,1%

Первичная профилактика у женщин, родственники которых перенесли тромбоз, перед началом приема эстрогенов

- ✦ Тестирование у асимптомных женщин, родственники которых перенесли тромбоз или имеют наследственную тромбофилию, перед началом терапии эстрогенами **не требуется**
 - *Исключение:* если у женщины, планирующей прием эстрогенов, имеются родственники первой линии с тромбозом или известной тромбофилией, тестирование целесообразно при условии, что результат повлияет на принятие решения
 - *Примечание:* Наличие семейной истории повышает риск тромбоза при приеме эстрогенов даже при отсутствии верифицированной тромбофилии

Review

Re-Examining Genetic Screening and Oral Contraceptives: A Patient-Centered Review

Bridget Hiedemann ¹ , Erin Vernon ¹ and Bonnie H. Bowie ^{2,*}

Abstract: The World Health Organization classifies combined hormonal contraception as an unacceptable health risk in the presence of a known thrombogenic mutation but advises against routine thrombophilia screening before initiating combined oral contraceptives (COCs) on the grounds of high screening costs and low prevalence. From the perspective of patient-centered care, we examine cost, prevalence, and other published arguments for and against thrombophilia screening before initiating COCs. Our patient-centered review draws on relevant empirical evidence concerning the advantages and disadvantages of thrombophilia screening while placing the

Предлагается исследование на большой выборке, для подтверждения необходимости скрининга на наследственную тромбофилию. Рекомендуется предложить пациентке скрининг на тромбофилию перед назначением КОК.

FV Leiden и АПС-резистентность

- Клиническая реализация FV Leiden (GA генотип) в виде тромбоемболических и гестационных осложнений обусловлена степенью выраженности фенотипических проявлений и наличием сопутствующей патологии
- Определяющим фактором риска развития ВТЭО во время беременности у женщин с FV Leiden является именно выраженность АПС-резистентности.
- АПС-резистентность у женщин с FV Leiden может выступать прогностическим маркером развития преэклампсии и задержки роста плода

М.Г. Николаева, К.А. Момот, Н.Н. Ясафова, А.П. Момот, Н.Г. Хорев [Электронный ресурс] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С.101-108. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/flebo2018123101>.

М.Г. Николаева, А.П. Момот, Г.В. Сердюк, В.А. Елыкомов, К.А. Момот, Н.Н. Ясафова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – Т. 73, № 1. – С. 47-54.

G/A 20210 3' — нетранслируемый регион гена протромбина (F2)



Накопление м-РНК и увеличение синтеза белка



Уровень протромбина в крови увеличивается на 50%



Риск развития тромбоза увеличивается в 4-10 раз

Частота G/A 20210 F2:

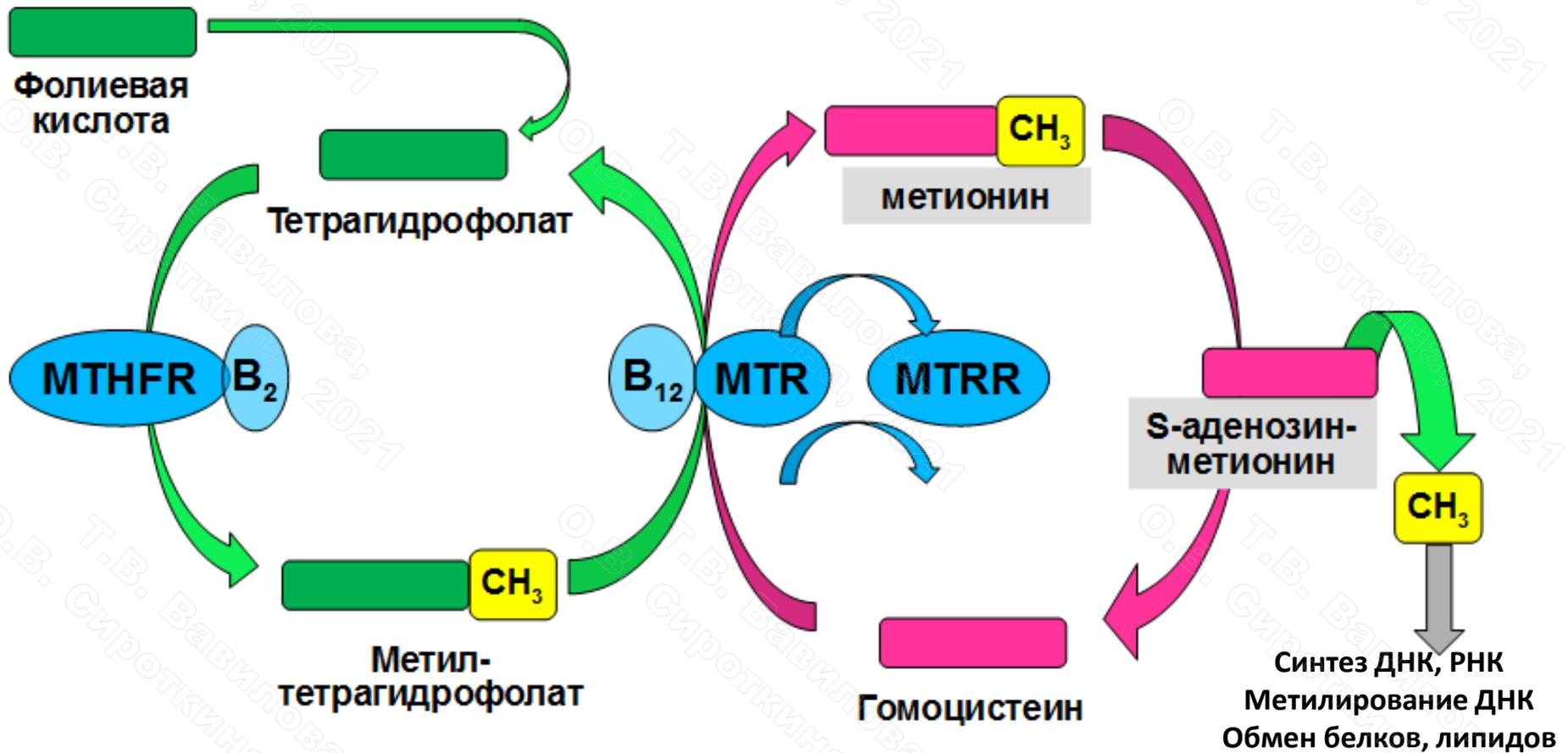
В европейских популяциях — 1-4%

Северо-Запад России — 2%

У пациентов с тромбозами — до 20%



Обмен гомоцистеина



ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

* C677T MTHFR

* A1298C MTHFR

* A2756G MTR

* A66G MTRR

МЕТИЛЕН-
ТЕТРАГИДРОФОЛАТ РЕДУКТАЗА

МЕТИОНИН-СИНТАЗА

МЕТИОНИН-СИНТАЗА-
РЕДУКТАЗА

GWAS (genome-wide associated study)

Ген MTHFR локализован на хромосоме 1 (1p36.3),
идентифицирован в 1993 г.

Известно около 20 мутаций гена MTHFR,
снижающих активность фермента на 80-95%

C677T MTHFR — Ala222Val



Активность
фермента снижена
на 50%

Частота C677T MTHFR:

Африка — 5%

Евразия — 40%

Европа — 19% (Англия) — 55% (Испания)

Северо-Запад России — 25%

г. Томск — 32%

**F V Leiden
+
C677T MTHFR**

Причины гипергомоцистеинемии

Возраст и пол	Увеличение с возрастом, выше у мужчин
Образ жизни	Кофе, Курение, Алкоголь Низкая физическая активность, Стресс
Питание	↓ Потребления B2, B6, B12, B1 (фолиевая кислота), белков ↑ Потребления метионина Вегетарианство Избирательное питание
Лекарства	Антидиабетические, антиэпилептические препараты, КОКи
Ферментативная недостаточность	CBS, MTHFR (генетические причины)
Заболевания	Почечная и печеночная недостаточность Синдром малабсорбции Диабет, Рак, Гипотиреоз Лимфоцитарная лейкемия

Гипергомоцистеинемия — последствия и ассоциированные клинические состояния

McCully KS and Wilson RB. **Homocysteine theory of arteriosclerosis.**
Atherosclerosis 22: 215–227, 1975.

- Независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий и ТЭО
- Репродуктивные потери
- Преэклампсия
- Отслойка нормально расположенной плаценты
- Гипотрофия плода
- Нарушение формирования нервной трубки — пороки развития

Показания к измерению и частота определения гомоцистеина

- Однократное определение уровня ГЦ может не отражать его истинную последующую концентрацию.
- Показания к измерению:
 - Поиск гематологических рисков тромбозов
 - Прогнозирование течения атеросклероза
 - Прогнозирование осложнений беременности
 - Оценка фолатного статуса
- Частота определения
 - Исходно, через один месяц после начала терапии
 - При беременности — один раз в триместр
 - Долгосрочно — 1 раз в 6 месяцев в зависимости от исходного уровня и коррекции
- Гомоцистеин
 - Имеет значение только фенотип — повышение уровня гомоцистеина — на сколько?
 - Генетический анализ на полиморфизм генов фолатного цикла не может расцениваться однозначно — необходимо определение концентрации гомоцистеина
 - Точные пределы значимого повышения не установлены

Тромбофилия и риск ВТЭО

Thrombophilia	Prevalence	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of Initial VTE ^a	Relative risk of recurrent VTE	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, OCP users ^{a,b}	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, HRT users ^{a,b,c}	Relative (<i>absolute</i>) risk of initial VTE, pregnancy ^a
FVL	2–7 %	3.48–5.51 (0.05–0.2 %)	1.1–1.8	2.47–15.04 (0.1–0.6 %)	1.4–13.16 (1.6–5.97 %)	8.3 (0.8–4.6 %)
Heterozygous FVL	0.06–0.25 %	6.79–19.29 (0.8 %)	1.8	Uncertain	Uncertain	34.4 (1.4–25.8 %)
Homozygous FVL	1–2 %	2.25–3.48 (0.13 %)	0.7–2.3	3.60–8.63	(2.85 %)	6.8 (0.3–5.6 %)
Heterozygous PGM	Rare	2.19–20.72	Uncertain	Uncertain	Uncertain	26 (0.2–78.3 %)
Homozygous PGM	0.1 %	1.13–5.04 (0.42 %)	2.7	3.79–76.47 (0.17 %)	Uncertain	(4 %)
Compound FVL & PGM Heterozygosity	0.2–0.5 %	10 (0.4–2.3 %)	1.8	1.7–23.9 (1.7–7.1 %)	(2.96 %)	4.8 (0.4–8.9 %)
PC deficiency	0.1–0.7 %	9.6 (0.7–3.2 %)	1.0	1.4–17.1 (1.3–2.4 %)	(2.3 %)	3.2 (0.2–14.7 %)
PS deficiency	0.02 %	10–30 (1.2–4.4 %)	2.6	1.4–115.8 (2.5–5.1 %)	(5.73 %)	4.7 (0.08–15.8 %)
AT deficiency	2 %	7	1.5–6.8	0.3–3.1	(1.05–2.63 %)	15.8

OCP oral contraceptive pill (containing estrogen), HRT hormone replacement therapy (containing estrogen), VTE venous thromboembolism, FVL factor V Leiden, PGM prothrombin Gene G20210A, PC protein C, PS protein S, AT antithrombin, APS antiphospholipid syndrome

Беременность, тромбофилия и первый эпизод ВТЭО

Relative risk of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy

Thrombophilia	No of women with thrombophilia, with VTE/Total*	No of controls, with VTE/Total*	Odds ratios (95% CrI)					No of studies		Probability (%) of OR >1 for high quality studies
			All	Case-control	Cohort	Requiring objectively confirmed VTE	High quality	All	High quality	
Antithrombin deficiency	48/153	710/2178	9.5 (1.6 to 31.9)	5.0 (0.6 to 24.7)	25.9 (0.0 to 176.3)	7.9 (1.2 to 25.5)	8.9 (0.3 to 34.7)	10	7	99
Protein C deficiency	49/180	691/2024	9.3 (2.1 to 43.1)	12.3 (0.0 to 139.8)	5.9 (0.0 to 49.6)	9.3† (2.1 to 43.1)	7.7 (0.0 to 48.1)	10	6	99
Protein S deficiency	53/192	700/2212	7.0 (1.3 to 21.9)	6.7 (0.2 to 34.7)	7.2 (0.0 to 35.4)	7.0* (1.3 to 21.9)	6.9 (0.2 to 24.6)	10	7	91
Heterozygous factor V Leiden mutation	305/3345	923/34 626	6.4 (4.0 to 9.7)	7.2 (4.3 to 12.6)	3.9 (0.2 to 11.9)	5.9 (3.8 to 9.0)	6.4 (3.9 to 10.6)	27	21	100
Homozygous factor V Leiden mutation	27/80	919/26 906	35.8 (0.4 to 137.8)	128.9 (3.0 to 3093.9)	12.0 (0.0 to 69.9)	31.8 (0.2 to 145.3)	46.7 (4.1 to 193.1)	12	9	100
Heterozygous prothrombin G20210A mutation	94/1433	1002/21 736	5.1 (2.6 to 9.8)	4.9 (2.0 to 11.4)	4.9 (0.0 to 23.7)	4.5 (2.2 to 8.5)	4.3 (2.0 to 8.8)	15	12	100
Homozygous prothrombin G20210A mutation	4/5	559/19 692	21.1 (0.0 to 727.4)	18.2 (0.0 to 1073.7)	NA	14.8 (0.0 to 1052.9)	13.4 (0.0 to 584.2)	4	3	99
Compound heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation	45/242	803/2652	21.2 (1.6 to 89.0)	45.4 (0.6 to 478.6)	8.6 (0.5 to 62.3)	21.2† (1.6 to 89.0)	26.9 (1.1 to 147.1)	8	7	100

Odds ratios for pregnancy associated VTE for each thrombophilia compared with controls or non-carriers, including sensitivity analyses. Sensitivity analyses show meta-analyses for each study type, meta-analyses of only studies requiring an objective VTE diagnosis, and of only high quality studies (NOS score ≥8). Final column shows that the probability for the odds ratio being >1 for high quality studies are ≥99% for all thrombophilias.

CrI=credible interval, NOS=Newcastle-Ottawa scale, NA=not available.

*Case-control and cohorts with non-carriers group.

†All studies for this thrombophilia required objectively confirmed VTE.

F Nanne Croles et al, Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ. 2017; 359: j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452

Тромбофилия и осложнения беременности

2014 год

7343 женщины репродуктивного возраста

Из них:

507 — носители F V Leiden или G20210A FII

6836 — нет наследственной тромбофилии

Частота осложнений беременности у женщин с тромбофилией — 11,64%

Частота осложнений беременности у женщин без тромбофилии — 11,23 %

RR = 1,04 (95% CI 0,81-1,33)

Тромбофилия и осложнения беременности

Thrombophilia	Frequency	Early (Recurrent) Pregnancy Loss	Late Loss	Pre-Eclampsia	Placental Abruption	Intrauterine Growth Restriction
Factor V Leiden (Homozygous)	0.06	2.71 (1.32–5.58)	1.98 (0.40–9.69)	1.87 (0.44–7.88)	8.43 (0.41–171.20)	4.64 (0.19–115.68)
Factor V Leiden (Heterozygous)	4	1.68 (1.09–2.58)	2.06 (1.10–3.86)	2.19 (1.46–3.27)	4.70 (1.13–19.59)	2.68 (0.59–12.13)
Prothrombin Gene Variant (Heterozygous)	2	2.49 (1.24–5.00)	2.66 (1.28–5.53)	2.54 (1.52–4.23)	7.71 (3.01–19.76)	2.92 (0.62–13.70)
MTHFR C677T (Homozygous)	5–25	1.40 (0.77–2.55)	1.31 (0.89–1.91)	1.37 (1.07–1.76)	1.47 (0.40–5.35)	1.24 (0.84–1.82)
Antithrombin Deficiency	0.07	0.88 (0.17–4.48)	7.63 (0.30–196.36)	3.89 (0.16–97.19)	1.08 (0.06–18.12)	NA
Protein C Deficiency	0.3	2.29 (0.20–26.43)	3.05 (0.24–38.51)	5.15 (0.26–102.22)	5.93 (0.23–151.58)	NA
Protein S Deficiency	0.2	3.55 (0.35–35.72)	20.09 (3.70–109.15)	2.83 (0.76–10.57)	2.11 (0.47–9.34)	NA
Lupus Anticoagulant	2 *	NA	2.4 (0.8–7.0)	1.5 (0.5–4.6)	NA	NA
Anticardiolipin Antibodies		3.4 (1.3–8.7)	3.3 (1.6–6.7)	2.7 (1.7–4.5)	1.42 (0.42–4.77)	6.9 (2.7–17.7)

* incidence for Antiphospholipid Antibodies (Lupus Anticoagulant, Anticardiolipin Antibodies); From Robertson *et al.* [9]; NA—Not Available.

Антифосфолипидный синдром и беременность

Женщины, имеющие 3 и более потери плода на ранних сроках, замершую беременность или анамнез преэклампсии должны быть обследованы на АФЛа (2С)

ACCP 2012

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА

гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты:

1. анионные и нейтральные фосфолипиды
2. комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови
3. гликопротеиновые рецепторы гемостатических клеток, сопряженные с этими фосфолипидами

Реагируют не собственно с фосфолипидами, а с фосфолипидсвязывающими белками

Правильнее — **антитела к фосфолипид-белковому комплексу**

Диагностические критерии АФС (Сидней, 2004)

- Сосудистые тромбозы (артериальные и/или венозные)
- Потеря плода любого срока гестации
 - Одна или более потеря морфологически нормального плода на более, чем 10 неделе гестации
 - Одни или более преждевременные роды морфологически нормальным плодом до 34 недель в связи с эклампсией или плацентарной недостаточностью
 - Три или более спонтанных аборта на сроке до 10 недель гестации, в отсутствие анатомических, гормональных или хромосомных аномалий

+ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Лабораторные критерии диагностики АФС XI международный конгресс по АФА (Сидней, 2004)



Волчаночный антикоагулянт, (dRVVT, АЧТВ)



Антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотипа в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре, измеренных стандартным методом ELISA



Анти β 2ГП-1 антитела изотипов IgG и/или IgM в высоком титре в плазме или сыворотке крови, измеренных стандартным методом ELISA

Любой из тестов должен быть выполнен дважды или более с промежутком не менее 12 недель

Антифосфолипидный синдром — приобретенная тромбофилия

- Наличие аФЛА ≠ АФС
- Диагноз АФС ставится строго на основании диагностических критериев ISTH

105 женщин с осложненным акушерским анамнезом:

Генетические полиморфизмы в 97%

Из них комбинированные — в 85%

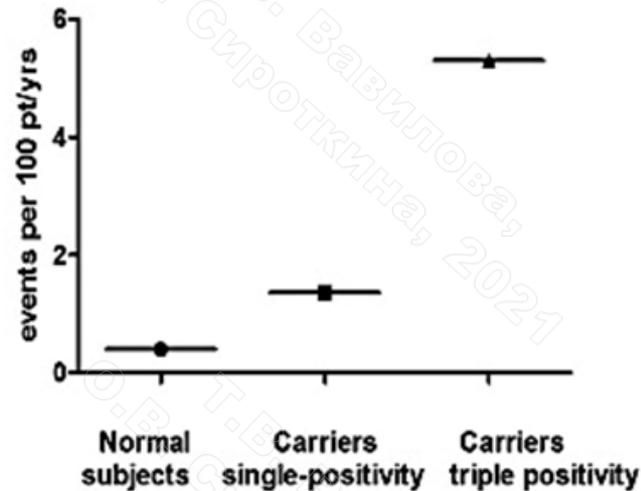
аФЛА — у 23%

Диагноз АФС поставлен в 3,8%

Pengo V.: аФЛА и клинические проявления АФС

доклад на конференции стандартизационного комитета Международного общества по тромбозу и гемостазу ISTH, Ливерпуль 2012

- **Самостоятельное присутствие** волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител и анти β 2ГП1 антител **не ассоциируется с клиническими манифестациями тромбозов**



Average annual rates of first cardiovascular events (including VTE) in a white normal population (F), in single aPL-positive carriers (I), and that shown in triple-positive carriers in this study (OE).

Определенный (подтвержденный) АФС с тромбозами и/или осложнениями беременности

- Наличие трех лабораторных критериев (ВА, аКЛА IgG или IgM > 99^{го} перцентиля, анти β2ГП1 IgG или IgM > 99^{го} перцентиля)
- Наличие клинических критериев согласно рекомендациям ISTH
 - Возраст до 50 лет
 - Непровоцированные тромбозы необычной локализации или в зоне микроциркуляции
 - Осложнения поздних сроков беременности
 - IgG изотип
 - Высокий титр антител и убедительный ВА

Дополнительное
подтверждение

Возможный АФС с тромбозами и/или осложнениями беременности

- Наличие двух лабораторных критериев (ВА отрицателен, аКЛА > 99^{го} перцентиля, аналогичный изотип анти β 2ГП1 > 99^{го} перцентиля)
- Наличие клинических критериев согласно рекомендациям ISTH
 - Положительный тест на ВА появляется только при аКЛА более 50 GPL
 - Клиническое значение малых концентраций антител остается неопределенным
 - Тем не менее, малые концентрации могут быть клинически значимыми в оценке осложнений беременности

Комментарии

Неубедительный АФС с тромбозами и/или осложнениями беременности

- Наличие одного лабораторного критерия при исследовании ВА, аКЛА или анти β 2ГТП1
- Наличие клинических критериев согласно рекомендациям ISTH
 - Возраст старше 60 лет
 - Пограничные значения ВА или низкий титр антител
 - IgM изотип
 - аКЛА часто выявляются при осложнениях беременности. Эта группа кандидатов должна рассматриваться в дальнейших исследованиях отдельно

Комментарии

- **Оценка риска ВТЭО в любой популяции (не беременные):**

- Шкала Geneva — 3 балла (Оценка 4-10 баллов = промежуточный риск)
- Упрощенная версия шкалы Geneva — 1 балл (2-4 балла — промежуточный риск)

Ведение беременности и родов после эпизода ВТЭО

Эпизод ВТЭО
в анамнезе

- Как проводить профилактику?

Эпизод ВТЭО во
время
беременности или
после родов
(первый)

- Как лечить?
- Как долго лечить?

Эпизод ВТЭО
в анамнезе +
эпизод во время
беременности или
после родов

- Как лечить?
- Как долго лечить?
- Как проводить профилактику?



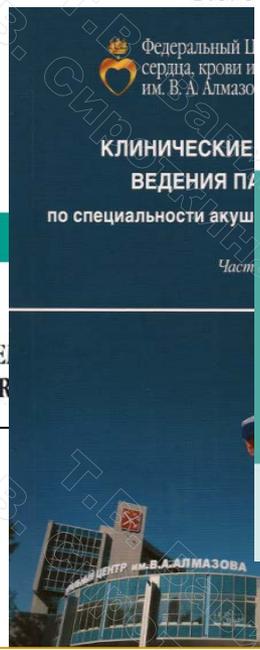
Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health



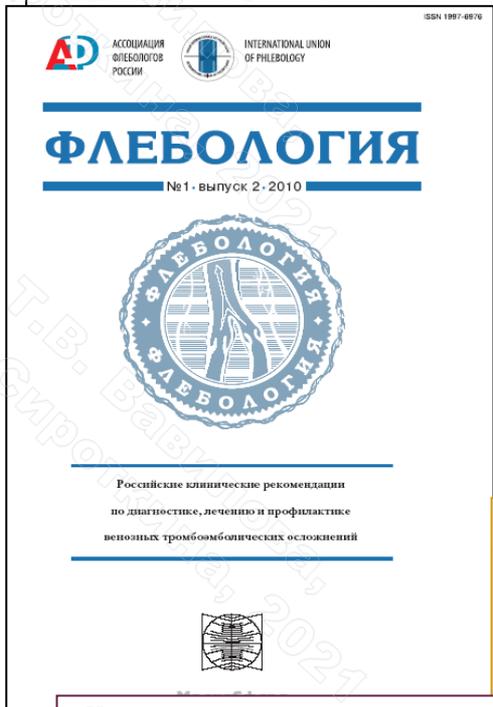
Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists

Green-top Guideline
No. 37



Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management

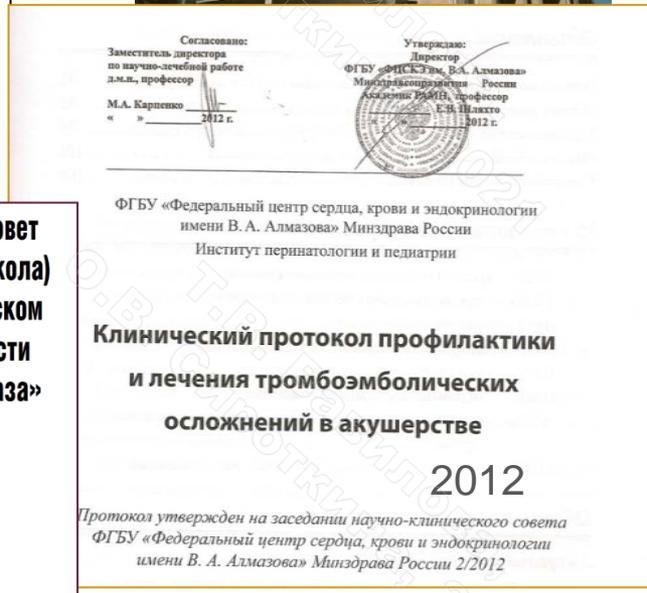
Green-top Guideline No. 37b
April 2015



Российские клинические рекомендации
по диагностике, лечению и профилактике
венозных тромботических осложнений



DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF
VENEUS THROMBOEMBOLIC
COMPLICATIONS IN
PUERPERIUM



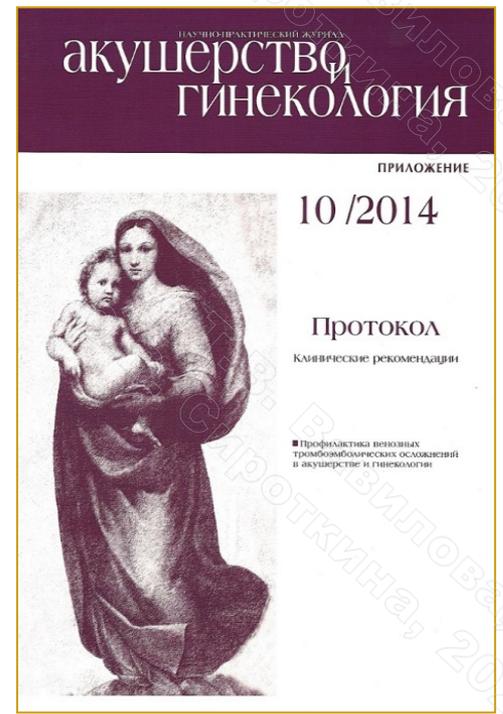
Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза»

- М. А. Репина*, доктор медицинских наук, профессор
- Л. П. Папаян**, доктор медицинских наук, профессор
- Т. В. Вавилова***, доктор медицинских наук, профессор
- И. Е. Заверская***, доктор медицинских наук
- М. С. Зайнуллина****, доктор медицинских наук, профессор
- Т. М. Корзюк, кандидат медицинских наук
- С. А. Бобров*, кандидат медицинских наук
- Е. А. Корюшина****, кандидат медицинских наук

Клинический протокол профилактики и лечения тромбоемболических осложнений в акушерстве

2012

Протокол утвержден на заседании научно-клинического совета
ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии
имени В. А. Алмазова» Минздрава России 2/2012



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

10 /2014

Протокол
Клинические рекомендации

Профилактика венозных
тромботических осложнений
в акушерстве и гинекологии

Шкала для оценки назначения тромбопрофилактики при беременности

Менее 1,0 1,0-1,5 2,0-2,5 3,0 и более

Факторы риска	Баллы
Возраст > 35	0,5
Масса тела > 120 кг	0,5
ТЭО у двоих и более родственников первой линии	0,5
ТЭО в анамнезе, не связанные с беременностью, но спровоцированные	1,0
ТЭО в анамнезе, не связанные с беременностью, непровоцированные	2,0
ТЭО в анамнезе, связанные с беременностью *	2,0
Дефицит антитромбина	3,0
Дефицит PC / PS / FVL / FII G20210A **	1,5/1,0/1,0/1,0
Антифосфолипидные антитела ***	1,0

* Начать профилактику за 4 недели до срока предыдущего ТЭО

** Профилактика в течение всей беременности при гомозиготном носительстве

*** Индивидуальная программа при синдроме потери плода

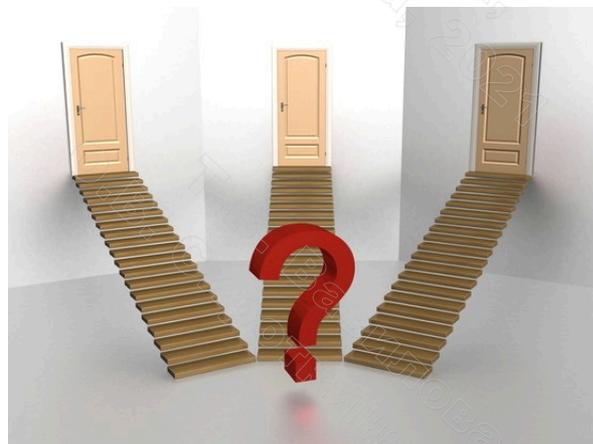
Шкала для оценки назначения тромбопрофилактики при беременности

**Менее
1,0** **Консервативная тактика, изменение образа
жизни**

1,0-1,5 **Профилактика в течение 6 недель после родов**

2,0-2,5 **с 28 недели + 6 недель после родов**

**3,0 и
более** **с момента установления беременности + 6
недель после родов**



Риск в антенатальном периоде - 2015

Любой тромбоз в анамнезе за исключением однократного эпизода, связанного с большим хирургическим вмешательством = 4 балла

Высокий риск

Требуется профилактика НМГ

Госпитализация
Однократный тромбоз в анамнезе, связанный с большой операцией
Тромбофилия высокого риска без истории тромбозов (АТ, РС, PS, гомозиготы FVL, FII)
Сопутствующая соматическая патология (сердечная, легочная, нефротический синдром, рак, воспаление, наркомания ...)
Хирургические операции во время беременности
СГСЯ (только 1 триместр) = 3 балла

Промежуточный риск

Рекомендуется профилактика НМГ

Риск в постнатальном периоде - 2015

Любой тромбоз в анамнезе

Высокий или средний риск в антенатальном периоде (показания к НМГ)
Тромбофилия низкого риска (FVL, FII, гетерозиготы) + семейная история тромбозов

**Высокий
риск**

НМГ не менее
6 недель

Экстренное кесарево сечение
Избыточная масса тела (ИМТ > 40 кг/м²)
Длительная или повторная госпитализация более 3 дней
Сопутствующая соматическая патология (рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалит. забол. кишечника или восп. полиартропатии, нефр. синдром, СД I с нефропатией, СКА, в/в введение лекарств)

**Промежуто
чный риск**

НМГ не менее
10 дней
(дольше при 3
и более
факторах)

Аntenатальная и постнатальная оценка факторов риска и тактика ведения беременности — проект РОАГ 2021

Предшествующее ВТЭО (за исключением однократного эпизода, связанного с большим хирургическим вмешательством) **4**

Предшествующее ВТЭО, спровоцированное большим хирургическим вмешательством **3**

- ◆ Если общая сумма баллов антенатально составляет ≥ 4 , рассмотреть возможность тромбопрофилактики с первого триместра
- ◆ Если общая сумма баллов антенатально составляет 3, рассмотреть возможность тромбопрофилактики с 28 недели
- ◆ Если общая сумма баллов постнатально составляет ≥ 2 , рассмотреть возможность тромбопрофилактики продолжительностью, по меньшей мере, 10 дней

Ключевой вопрос любой антикоагулянтной терапии

Эффективность



Безопасность $\times 10^n$



Лабораторные исследования при назначении НМГ

- Оценка наличия препарата и его активного фармакологического действия — анти-Ха активность
- Оценка антикоагулянтного эффекта, **НО НЕ ПОДБОР ДОЗЫ** — D-димер, пьезоэлектрическая ТЭГ, тромбодинамика
- Оценка эффективности и безопасности — клиническая

Что говорят рекомендации:

У пациенток во время беременности и в послеродовом периоде с ВТЭО, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах, не рекомендуется измерения анти-Ха активности

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 3). Российские рекомендации — проект

(RCOG-C, Australia/New Zealand- Consensus-Level -1, АССР- no grade)

*Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.
ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018.*

Что говорят рекомендации:

- **Исключение:** пациентки с экстремальным весом менее 50 кг и более 90 кг, а также другими осложняющими факторами (почечная недостаточность или рецидив ВТЭО и т.д.)
- В целом недостаточно доказательных данных для рекомендации мониторинга анти-Ха активности у пациенток с терапевтическими дозами НМГ

*Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.
ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018.
Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.*

Что говорят рекомендации:

- При назначении терапевтической дозы НМГ не рекомендовано рутинное определение анти-Ха активности и решение о мониторинге принимается в зависимости от случая
- ***Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 3).
Российские рекомендации — проект***

Что говорят рекомендации:

- **Комментарий:** Женщинам, которым требуется терапевтическая доза антикоагулянтов, начальная доза должна быть рассчитана по весу с целевым уровнем анти-Ха 0,6-1,0 единиц / мл, измеренным через 4 часа после инъекции. Необходимость рутинного исследования уровня анти-Ха является спорным вопросом, даже при назначении терапевтических доз антикоагулянтов. Не было доказано, что коррекция доз антикоагулянтов во время беременности повышает безопасность или эффективность использования низкомолекулярных гепаринов. Постоянная оценка уровня анти-Ха не требуется и должна выполняться в особых случаях: с рецидивирующими ВТЭО, почечной недостаточностью и ожирением

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2014.

American College of Chest Physicians (2012) Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice. Guidelines. Chest 141
ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society 2019

Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism

[Brendan P. McDonnell](#) , [Kate Glennon](#), [Aoife McTiernan](#), [Hugh D. O'Connor](#), [Colin Kirkham](#), [Barry Kevane](#), [Jennifer C. Donnelly](#) & [Fionnuala Ni Áinle](#)

[Journal of Thrombosis and Thrombolysis](#) 43, 105–111(2017) | [Cite this article](#)

Одноцентровое исследование

две последовательные группы беременных, получавших НМГ по поводу ВТЭ:

- (1) с мониторингом уровней анти-FXa
- (2) без мониторинга.

Всего 35 394 родов в течение периода исследования в крупном городском автономном роддоме,
26 случаев ВТЭ, подходящих для включения.

Не отмечено существенных различий между двумя группами по клиническим исходам:

- потеря крови у матери при родах
- повторяющиеся тромбоемболические события или

Измерение анти-FXa активности в плазме у большинства пациентов, получающих НМГ до родов в терапевтической дозе, не является оправданным.

McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, O'Connor HD, Kirkham C, Kevane B, Donnelly JC, Ni Áinle F. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2017 Jan;43(1):105-111. doi: 10.1007/s11239-016-1409-5. PMID: 27517381.



Применение антикоагулянтов при грудном вскармливании

Для кормящих женщин, имеющих показания к АК терапии, группа **ASH** **рекомендует:**

- использовать НФГ, НМГ, варфарин, аценокумарол, фондапаринукс или данапароид в качестве безопасных вариантов

(сильная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах эффектов).

Не рекомендует:

использовать пероральные антикоагулянты прямого действия

(сильная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств воздействия).



American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Shannon M. Bates, Anita Rajasekhar, Saskia Middeldorp, Claire McIntock, Marc A. Rodger, Andra H. James, Sara R. Vazquez, Ian A. Greer, John J. Riva, Meha Bhatt, Nicole Schwab, Danielle Barrett, Andrea LaHaye, Bram Rochweg. Blood Adv (2018) 2 (22): 3317–3359.

Итог: ведение беременности и родов после эпизода ВТЭО

Эпизод ВТЭО в анамнезе

- Ведение согласно рекомендациям + 6 недель после родов

- ✓ Поиск гематологических факторов риска должен осуществляться вне беременности, при ее планировании или после завершения
- ✓ Основанием для принятия решения о лечении и вторичной профилактике является клиническая ситуация

Эпизод ВТЭО во время беременности или после родов (первый)

- Лечение не менее 3 месяцев
- Далее, в зависимости от характера и локализации — профилактика согласно рекомендациям

Эпизод ВТЭО в анамнезе + эпизод во время беременности или после родов

- Лечение в течение всей беременности + после родов не менее 6 недель
- Далее — постоянная антикоагулянтная терапия

Адаптировано из «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская эмболия. Клинические рекомендации, 2021 год, (Проект)»



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!