

УДК 576.8.097.34

**А.И. Ищенко, Н.К. Деменина, А.В. Милевский**  
**Гиперкоагуляционные состояния**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):25-27; doi 10.15574/PP.2016.66.25

Беременность вызывает ряд физиологических изменений, которые влияют на гематологические показатели, прямым или косвенным путем. Основной причиной повышенного риска развития тромбоза во время беременности является гиперкоагуляция, которая, вероятней всего, возникает с целью защитить женщину от кровотечения вследствие выкидыша и родов. У женщины риск развития тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде повышается в 4–5 раз. Восемьдесят процентов тромботических осложнений во время беременности являются венозными, с частотой от 0,49 до 1,72 на 1000 беременностей. Факторы риска включают тромбоз в анамнезе, наследственные и приобретенные тромбофилии, возраст матери более 35 лет, некоторые медицинские условия, а также различные осложнения беременности и родов. Определение причины гиперкоагуляции может помочь в выборе и длительности лечения тромбоза. В литературе нет достаточных данных об исследованиях, связанных с применением антикоагулянтов во время беременности. Целью данного научного обзора является логическое определение и помощь в выборе тактики лечения гиперкоагуляционных состояний.

**Ключевые слова:** гиперкоагуляционные состояния, беременность, антифосфолипидный синдром, тромбофилия, гемостаз, кровотечение.

Нормальная беременность сопровождается изменениями в свертывающей и фибринолитической системах. К ним относятся уменьшение числа тромбоцитов, увеличение ряда факторов свертывания крови, снижение уровня белка S, значительное падение активности активированного протеина С и ингибирование фибринолиза. Эти изменения могут иметь большое значение для снижения интранатальной потери крови, но они определяют повышенный риск развития тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде.

Нормальная беременность связана с серьезными изменениями во многих аспектах гемостаза, и все это способствует поддержанию функции плаценты во время беременности и предотвращению чрезмерной кровопотери во время родов.

Большинство изменений свертывания крови и фибринолиза приводят к состоянию гиперкоагуляции [7,19]. Это явление защищает женщину от кровотечения во время родов, но предрасполагает ее к тромбозу во время беременности и в послеродовом периоде. Изменения в системе свертывания крови при нормальной беременности закономерно соответствуют постоянному процессу незначительного внутрисосудистого свертывания [15].

Предварительно существующие коагулопатии могут повлиять на течение беременности, и характер коагулопатии также может изменяться на фоне беременности. Изменения в коагуляции влияют на методы и подход к анальгезии и анестезии у пациенток с гипокоагуляционными расстройствами.

Тромбоцитопения является наиболее распространенным нарушением гемостаза, который встречается во время беременности [18].

У многих здоровых женщин (около 10%) на поздних сроках беременности это нарушение связано с тромбоцитопенией. По крайней мере, частично это происходит из-за гемодилуции, но увеличение среднего объема тромбоцитов свидетельствует о том, что происходит компенсация состояния прогрессирующей деструкции тромбоцитов [21]. Дополнительным доказательством активации тромбоцитов в естественных условиях на поздних сроках беременности является повышение концентрации b-тромбоглобулина и производных тромбосана А2 [12,13].

Во время беременности концентрация факторов свертывания крови VII, VIII, IX, X, XII и фактора Виллебранда значительно повышается, что сопровождается соответствующим увеличением концентрации фибриногена плазмы. Фибриноген плазмы часто увеличивается до более чем 600 мг/дл в конце беременности [14,17,18,19].

Фактор Виллебранда и фактор VIII повышаются на поздних сроках беременности, когда активность свертывания крови примерно в два раза выше, чем у небеременных женщин [5]. Несколькими авторами [5,9,10] сообщается о незначительном увеличении концентрации фактора IX во время беременности, как и уменьшении фактора XI. После первоначального увеличения фактора XIII его уровень падает постепенно, достигая 50% от нормального уровня вне беременности. Факторы II и V существенно не изменяются во время беременности [11,12].

Гиперкоагуляция может быть определена как склонность к тромбозу в результате определенных наследственных и/или приобретенных молекулярных дефектов. Клинические проявления гиперкоагуляции могут быть катастрофическими и даже приводить к летальному исходу. За последние 20 лет было выяснено происхождение большинства гиперкоагуляционных состояний. В настоящее время гиперкоагуляционные нарушения могут быть правильно диагностированы у приблизительно 90% больных. Установление причины гиперкоагуляции может определить тип и продолжительность лечения для ассоциированного тромбоза. Нахождение генетических дефектов коагуляции позволяет протестировать всех членов семьи [8,14,17].

Чаще всего тромбоз является результатом более чем одного «толчка». Например, пациенты с нарушением свертываемости в связи с фактором V могут не проявлять симптоматики, пока они не начнут принимать оральные контрацептивы. Пациенты с дефицитом антитромбина могут не иметь каких-либо проявлений, пока они не подвергнутся лечению грыж [11,21].

Кроме того, наличие нескольких генетических дефектов коагуляции в большей мере предрасполагает к развитию тромбоза, чем наличие одного дефекта. Некоторые дефекты, как известно, являются более мощными предикторами, чем другие. Поэтому гиперкоагуляция — это, скорее, сочетание множества факторов, которые могут или не могут привести к тромбозу под влиянием стрессов окружающей среды и зависят от силы и количества предрасполагающих факторов [3,16].

В основе формирования гиперкоагуляционных состояний лежит активация механизмов свертывания крови при сохраненном сбалансированном противодействии противосвертывающих систем. Только в тех случаях, когда противосвертывающие механизмы сдерживают повышенную активность свертывающей системы крови, создаются условия формирования клинико-лабораторной картины гиперкоагуляционных состояний [2,19].

Ниже приведены состояния, вызывающие гиперкоагуляцию, и их приблизительная частота. Случаи могут варьировать в зависимости от этнического происхождения лиц, находящихся в определенной географической зоне: антифосфолипидный синдром (28%), активированная резистентность белка С (25%), повышение фактора свертываемости VIII (25%), малигнизация (15%), агрегация тромбоцитов (14%), гомоцистеинемия (10%), дисфибриногенемия (1,5%) [7,13,19,20].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, клиническими проявлениями которого являются венозные и/или артериальные тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения и синтез антифосфолипидных аутоантител (АФА) [3]. Впервые АФС был описан примерно три десятилетия назад G. Hughes, в зарубежной литературе часто упоминается по имени автора [19,20].

На сегодняшний день АФС является одной из самых актуальных проблем в акушерской практике. Клиническими проявлениями АФС в акушерстве являются синдром потери плода, задержка внутриутробного развития плода, HELLP-синдром, маловодие, плацентарная дисфункция, преждевременные роды, гестоз (преэклампсия и эклампсия) [4]. Синдром потери плода на сегодняшний день рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности при АФС может произойти на любом сроке беременности, и очень часто самопроизвольный выкидыш является единственным симптомом, позволяющим заподозрить АФС у пациентки [4].

Высокий риск неблагоприятных акушерских исходов при АФС диктует необходимость планирования беременности у данных пациенток, тщательного подбора медикаментозной терапии и постоянного контроля состояния матери и плода [20].

Установлено, что беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре и, особенно, перед родами наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза. Усиление коагуляционного потенциала в конце III триместра происходит за счет повышения концентрации фибриногена (фактор I). О возрастании потенциала свертывания крови в конце беременности свидетельствует почти двукратное повышение уровня фибриногена — до 4 г/л и более, несмотря на увеличение объема плазмы [2].

Параллельно с увеличением содержания фибриногена отмечается относительное снижение активности фактора III (фибриностабилизирующего фактора) в среднем на 50%, что не нарушает его гемостатической функции, но облегчает процесс фибринолиза локальных отложений фибрина [5].

Исходная физиологическая гиперкоагуляция крови, достигающая максимального развития к концу III триместра, обеспечивает локальный гемостаз в матке после родов. В динамике беременности в организме развивается гиперволемиа и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Эти механизмы носят адаптационно-защитный характер у здоровых беременных. В случае же патологии, приводящей к активации системы гемостаза, они теряют свою защитную функцию и способствуют усугублению нарушений, происходящих в системе мать—

плацента—плод [2,6].

Данные зарубежных авторов свидетельствуют о том, что в общей популяции гиперкоагуляционные состояния при АФС встречаются у 5% населения, среди которых преобладают лица молодого возраста. Заболевание встречается у детей и даже у новорожденных [16,17].

В общей популяции АФС чаще выявляют у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), что, вероятно, обусловлено большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [1].

Лечение больных с АФС, у которых был тромбоз, состоит в долгосрочной антикоагуляции, пока не будет достигнуто стойкое отсутствие антител в течение, по крайней мере, полугода. Препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин. Нет четких показаний для терапии у бессимптомных лиц. Тем не менее, терапия аспирином была бы разумной, потому что риск тромбоза в этой группе населения выше, чем в других. Другие виды лечения, такие как кортикостероиды, циклофосфамид и плазмаферез, были использованы в случаях выраженного проявления болезни, но их роль в рутинном применении не установлена [6].

Повышение уровня гомоцистеина, как известно, является фактором риска развития артериальной и венозной тромбоэмболии и гибели плода. Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма метионина и, следовательно, повышенный уровень его может быть результатом недостаточности цистатионин-β-синтазы, гомозиготной экспрессии термоллабильных форм метилентетрагидрофолатредуктазы или дефицита фолиевой кислоты. Частота увеличения уровня гомоцистеина — от 5% до 10% в популяции [10].

Гиперкоагуляционные состояния при гематогенных тромбофилиях часто сопровождаются формированием тромбозов. Основными факторами могут быть дефицит антитромбина III, аномалии системы протеина С и протеина S, мутантный фактор V, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы и гипергомоцистеинемии, мутантный протромбин, мутации интегрин, наличие волчаночного антикоагулянта — аутоантител к фосфолипидам, синдром резко повышенной агрегации тромбоцитов — «липких тромбоцитов», существенное повышение уровня или мультимерности фактора Виллебранда и активности VIII фактора, высокий уровень XIII фактора [5,17].

Терапия гиперкоагуляционных состояний проводится с обязательным учетом варианта и причин, приведших к их возникновению. Общими лечебными принципами являются применение различных комбинаций терапевтических средств и подходов: в/в введение (инфузоматом) нефракционированного гепарина; низкомолекулярные гепарины; непрямые антикоагулянты (синкумар, пелентан и др.); сулодексид; антиагреганты (аспирин, тиклид); вазопростан; витамины B12, B6, фолиевая кислота; коринфар; никотиновая кислота [2,8,14].

Диагностика и лечение пациентов с подозрением на наличие гиперкоагуляции не может быть обобщена в это время. Врач должен учитывать множество факторов при диагностике гиперкоагуляционных состояний, чтобы выбрать оптимальный курс лечения [18].

## ЛИТЕРАТУРА

- Beller F. K. The coagulation and fibrinolytic enzyme systems in normal pregnancy and the puerperium / F. K. Beller, C. Ebert // Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. — 1982. — Vol. 13. — P. 177—97.
- Bick R. L. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability / R. L. Bick, H. Kaplan // Med. Clin. North. Am. — 1998. — Vol. 82. — P. 409—458.
- Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy / J. Bonnar // Haemostasis and Thrombosis / Bloom A. L., Thomas D. P. editors. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1987. — P. 570—84.
- Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in the normal pregnancy and the puerperium / Bremme K., Ostlund E., Almqvist I. [et al.] // Obstet Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 132—7.
- Activated protein C sensitivity. Protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy / Clark P., Brennand J., Conkie J. A. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 79. — P. 1166—70.
- Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis / den Heijer M., Rosendaal F. R., Blom H. J. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 80. — P. 874—877.
- The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation / De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P. M. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 801—806.
- Plasma fibrinopeptide A and b-thromboglobulin in pre-eclampsia and pregnancy hypertension / Douglas J. T., Shah M., Lowe G. D. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1982. — Vol. 47. — P. 54—5.
- Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platelets / Fitzgerald D. J., Mayo G., Catella F. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 157. — P. 325—30.
- D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA / Francalanci I., Comeglio P., Liotta A. A. [et al.] // Thromb. Res. — 1995. — Vol. 78. — P. 399—405.
- Increased intravascular coagulation associated with pregnancy / Gerbasi F. R., Bottoms S., Farag A., Mammen E. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 385—9.
- De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature / Gordon O., Almagor Y., Fridler D. [et al.] // Semin. Arthritis. Rheum. — 2014. — Vol. 13. — P. S0049—0172(14)00051—1.
- Greer I. A. Haemostasis and thrombosis in pregnancy / I. A. Greer // Haemostasis and thrombosis / Bloom A. L., Forbes C. D., Thomas D. P., Tuddenham E. G. D., Editors. — 3rd ed. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1994. — P. 987—1015.
- Letsky E. A. Coagulation Problems During Pregnancy / E. A. Letsky. — Churchill Livingstone, Edinburgh, 1985.
- International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 295—306.
- Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment / Salomon O., Steinberg D. M., Zivelin A. [et al.] // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 511—518.
- The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review / Sciascia S., Sanna G., Khamashta M. A. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 18. — P. 205—663.
- Singh A. K. Lupus nephritis and the anti-phospholipid antibody syndrome in pregnancy / A. K. Singh // Kidney International. — 2000. — Vol. 58, № 5. — P. 2240—2254.
- Haemostasis in normal pregnancy / Stirling Y., Woolf L., North W. R. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1984. — Vol. 52. — P. 176—82.
- Wallemburg H. C. S. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a non-radioisotopic technique / H. C. S. Wallemburg, P. H. Van Kessel // Br. J. Obstet Gynaecol. — 1978. — Vol. 85. — P. 33—6.

## Гіперкоагуляційні стани

А.І. Іщенко, Н.К. Деменіна, А.В. Милевський

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Вагітність зумовлює ряд фізіологічних змін, що мають як прямий, так і непрямий вплив на гематологічні показники. Головною причиною підвищеного ризику розвитку тромбоемболії під час вагітності є гіперкоагуляція, яка, найвірогідніше, виникає з метою захистити жінку від кровотечі внаслідок викидня і пологів. У жінки ризик розвитку тромбоемболії під час вагітності та у післяпологовий період підвищується у 4–5 разів. Вісімдесят відсотків тромбоемболічних ускладнень під час вагітності є венозними, з частотою від 0,49 до 1,72 на 1000 вагітностей. Чинники ризику включають тромбоз в анамнезі, спадкові та набуті тромбофілії, вік матері понад 35 років, деякі медичні умови, а також різні ускладнення вагітності і пологів. Визначення причини гіперкоагуляції може допомогти у виборі і тривалості лікування тромбозу. У літературі немає достатніх даних щодо досліджень, пов'язаних із застосуванням антикоагулянтів під час вагітності. Метою даного наукового огляду є логічне визначення і допомога у виборі тактики лікування гіперкоагуляційних станів.

**Ключові слова:** гіперкоагуляційні стани, вагітність, антифосфоліпідний синдром, тромбофілія, гемостаз, кровотеча.

## Hypercoagulable states

A.I. Ishchenko, N.K. Demenina, A.V. Milevskiy

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine», Kiev

Pregnancy causes a number of physiological changes, which affect the hematologic parameters, either directly or indirectly. The main reason for the increased risk of thromboembolism during pregnancy is hypercoagulability, which is likely to occur in order to protect a woman from bleeding due to miscarriage and childbirth. Woman's risk of thromboembolism during pregnancy and the postpartum period is increased by 4–5 times. Eighty percent of thromboembolic complications during pregnancy are venous, with a frequency of 0.49 to 1.72 per 1000 pregnancies. Risk factors include a history of thrombosis, hereditary and acquired thrombophilia, maternal age over 35, some medical conditions, as well as various complications of pregnancy and childbirth. Determining the cause hypercoagulability may help in choosing the duration and treatment of thrombosis. In the literature, there is no sufficient data of tests involving the use of anticoagulants during pregnancy. The purpose of this scientific review is a logical definition and assistance in choosing the treatment tactics hypercoagulable syndrome.

**Key words:** hypercoagulable states, thrombophilia, pregnancy, haemostasis, antiphospholipid syndrome, bleeding.

## Сведения об авторах:

Іщенко Анна Ивановна — ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-82-87.

Деменіна Надежда Каземировна — ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-82-87.

Милевський Александр Валерієвич — к. мед. н., врач высшей квалификационной категории, ст. н. с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-43.

Статья поступила в редакцию 1.06.2016 г.