

# Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов в гинекологии

## Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов в гинекологии

**Виноградова М.А.**

Частота тромботических осложнений у женщин в репродуктивном возрасте значительно выше, чем у мужчин и колеблется в пределах 15-25%.

Частота венозного тромбоза значительно выше во время беременности по сравнению с небеременными женщинами, но послеродовой период ассоциирован с гораздо более высоким риском тромбозов и тромбозов, в том числе и фатальных. Поэтому, проводя тромбопрофилактику во время беременности, не стоит забывать о ее значении в послеродовом периоде.

Ведение женщин с тромбозами должно быть междисциплинарным, но основным специалистом, наблюдающим пациентку — это акушер-гинеколог и он должен быть хорошо знаком с аспектами анти тромботической терапии.

Ведется большое количество дискуссий в отношении роли тромбопрофилактики с целью улучшения исходов программ ВРТ, однако доказательная база достоверной эффективности такой терапии отсутствует.

**Цель назначения анти тромботической терапии** — это лечение и профилактика тромбозов на системном уровне, а не улучшение исходов ЭКО и вынашивания беременности. Поэтому при оценке риска тромбозов, необходимо оценивать и риск кровотечений, поддерживая равновесие системы гемостаза.

### **Оценка риска тромботических осложнений — главный ориентир необходимости тромбопрофилактики**

Оценка проводится не на основании лабораторных данных (они используются для динамического наблюдения), а на основании совокупности факторов риска.

Оценка риска проводится на этапе планирования. Переоценка — при наступлении беременности, перед родами, в послеродовом периоде и дополнительно в случае изменения клинической ситуации (оперативное вмешательство, кровотечение и т.д.).

### **Физиологические изменения во время беременности**

Система гемостаза, как и любая другая система, реагирует на факт наступления беременности. Возникшие изменения, наблюдаемые в лабораторных данных, являются нормой и не требуют лечения. Повышаются уровни факторов свертываемости. В частности, VIII и фактора Виллебранда, что очень хорошо заметно у пациенток с б-нью Виллебранда, которые во время беременности не нуждаются в терапии. У здоровых женщин, как правило, отсутствует симптоматика.

Уровень физиологических антикоагулянтов также снижается. Например, протеина S, максимальное снижение которого отмечается в период перед родами. Поэтому наследственный дефицит протеина S не должен определяться во время беременности.

### **Ключевые изменения системы гемостаза во время беременности**

- \* Повышение фибриногена.
- \* Снижение АЧТВ.
- \* Повышение протромбина.
- \* Повышение Д-димера, РФМК. Д-димер теряет свою информативность во время беременности, и на его основании нельзя выставлять диагноз, тем более назначать антитромботическую терапию.
- \* Характерные изменения при тромбоэластографии.

К сожалению, в последнее время очень часто встречается гипердиагностика тромбофилических состояний. Исследования проводятся без показаний и неоправданно часто, назначаются НМГ при отсутствии на то показаний.

### **D-димер**

- \* Доказанный маркер при тромбозах вне беременности (высокая чувствительность и специфичность).
- \* Во время беременности — более 50% ложноположительных результатов (ЛПР).
- \* Не рекомендуется в качестве 1 линии диагностики тромботических осложнений у беременных.

### **Профилактика и лечение тромботических осложнений**

Медикаментозная профилактика должна быть обоснованной и безопасной.

Поэтому необходимо:

- \* определение факторов риска.
- \* выделение групп риска.
- \* установление диагноза.

### **Факторы риска тромбозов (RCOG)**

#### **Преходящие**

Хирургические

- \* Операция (любая, в том числе амбулаторная).
- \* Травма (в т.ч. ушибы и растяжения).
- \* Иммобилизация (в т.ч. постельный режим).

Репродуктивные

- \* Контрацепция.
- \* Беременность.
- \* Послеродовый период.
- \* Гормонотерапия (в т. ч. локальная).

Другие

- \* Сепсис.

- \* ЦВК.
- \* Химиотерапия.
- \* Длительные путешествия.

### **Постоянные**

- \* Возраст (беременные старше 35 лет).
- Наследственные (более значимыми являются гомозиготные мутации)
- \* Дефицит антитромбина III, протеина C, S, FV (Leiden), F2 (protrombin).
  - \* Семейный анамнез тромбозов до 50 лет!
  - \* Гемолитические анемии (серповидно-клеточная).

### **Приобретенные**

- \* АФС (очень часто гипердиагностика).
- \* Инфекции/воспаление, ВИЧ, СКВ.
- \* Ожирение, курение, дегидратация, гипергомоцистеинемия, варикоз, нефротический синдром, протезированные клапаны сердца.
- \* Онкологические заболевания. Второй по распространенности причиной смерти онкологических больных после неэффективности терапии основного заболевания, являются тромботические осложнения! Наибольшим риском обладают миелоидные лейкозы. На втором и третьем месте — гинекологические опухоли (рак шейки матки и рак яичников). Для оценки тромбогенного риска используется шкала Хорана.

Несмотря на то, что некоторые протоколы ЭКО включают антитромботическую терапию, согласно опубликованным данным, абсолютный тромботический риск остается низким при ЭКО и не требует назначения соответствующей терапии, за исключением синдрома гиперстимуляции яичников.

При наличии тромбоза любой локализации в анамнезе, вторичная тромбопрофилактика при ЭКО проводится обязательно.

Не существует патологий гемостаза, способных привести к бесплодию!

Во время беременности отмечается склонность к тромбозам нетипичных локализаций (артериальные, венозные тромбозы верхних конечностей). И несмотря на то, что существуют данные о положительном влиянии антитромботической терапии на имплантацию при ЭКО, они получены в результате исследований низкого качества, и на фоне ЭКО часто отмечается склонность к повышенной кровоточивости, поэтому целесообразность антитромботической терапии должна быть четко определена.

### **Антитромботическая терапия**

Предпочтительно применение НМГ. В первую очередь за счет хорошей изученности биодоступности, достижения эффекта, профиля безопасности и возможностей мониторингирования.

В последнее время участились случаи назначения альтернативной пероральной антикоагулянтной терапии. Но важно помнить, что такое лечение не прописано в рекомендациях, а ее безопасность во время беременности и ЭКО не доказана.

## **Наиболее изученный и часто назначаемый НМГ — эноксапарин**

Назначаются профилактические, высокие профилактические и терапевтические дозы.

При необходимости лечения тромбозов или их профилактики при очень высоком риске, используются терапевтические дозы (1 мг/кг/каждые 12 ч до родов и 1,5 мг/кг/ежедневно после родов).

Профилактическая доза — 40 мг/каждые 12 часов. 20 мг может быть использовано только у женщин с экстремально низкой массой тела (менее 50 кг). В остальных случаях она неэффективна!

Тромбопрофилактика обязательно должна быть продолжена в послеродовом периоде — около 10 дней.

Рекомендации по тромбопрофилактике различных международных сообществ практически идентичны и не имеют значительных отличий.

## **Индивидуализированная оценка риска тромбозов**

Проводится в соответствии с факторами риска до беременности, с последующей ее переоценкой. Заполняется лист оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве (Сухих Г.Т. и соавт., федеральный стандарт рекомендации, 2014). В зависимости от общего количества полученных баллов, принимается решение о назначении антитромботической терапии.

**NB!** Важно дополнительно оценить и риски геморрагических осложнений.

Наиболее важные группы риска, которые необходимо выделить

- \* Тромботическое событие в анамнезе.
- \* Синдром гиперстимуляции яичников.
- \* Наследственные тромбофилии высокого риска: дефицит антитромбина, гомозиготные мутации Лейдена/протромбина GA, сочетание гетерозигот.
- \* Высокий совокупный тромбогенный риск ( $\geq 4$  балла сначала,  $\geq 3$  с третьего триместра,  $\geq 2$  после родов).

## **Профилактика рецидива тромбоза**

**Беременность:** НМГ в профилактических или средних дозах (ACOG, SOGC-I-A, RCOG: (C), ACCP).

**После родов:** НМГ в течение 6 недель в профилактических или средних дозах (ACOG, SOGC-II-3B, RCOG: (C), ACCP).

**При наличии АФА** — дозы выше (на 50-70% или терапевтические).

**Длительная терапия до беременности** — терапевтические дозы НМГ.

## **Антикоагулянтная терапия перед родами**

ACCP, 2012; BLOOD, 2011.

НМГ — отмена минимум за 24 ч до родов или плановой анестезии перед операцией предпочтительнее, чем продолжение (1B).

При тромбозе давностью менее 2 недель — НФГ.

Возобновление терапии через 12-24 часа.

### **Взаимосвязь осложнений беременности и тромбофилий**

Большинство тромбофилий широко распространены в популяции и не имеют выраженного влияния на гемостаз.

Так, например, тот или иной полиморфизм генов PAI встречается у 80% населения! Но это не приводит к каким-то нарушениям со стороны свертывающей системы крови и мутации этих генов могут рассматриваться только в рамках сочетанных генетических изменений.

Полиморфизмы генов фолатного цикла встречаются у 20-50% в общей популяции и требуют лишь назначения более высоких доз фолиевой кислоты, а не НМГ.

Таким образом, влияние мутаций генов переоценено. Их наличие не свидетельствует о тромбофилии.

**Мутации, ассоциированные с риском венозного тромбоза:** дефицит естественных антикоагулянтов, мутации фактора протромбина и Лейдена.

Остальные мутации должны приниматься во внимание, но не быть определяющими. Наличие полиморфизма 2-3 и более генов, не свидетельствует о мультигенной тромбофилии, более того, может быть ассоциировано со склонностью к геморрагическим синдромам, особенно если речь идет о мутациях VII и XIII факторов. Но в то же время, наличие сочетанной мутации фактора Виллебранда и VII и XIII факторов, является благоприятным, эволюционно развившимся состоянием для повышения выживаемости и компенсации.

Поэтому важно понимать кому назначать тесты на тромбофилию и как их трактовать.

В медицинской документации можно встретить различную формулировку заключений по тестам на тромбофилию, часто с пугающим для пациентки описанием, которое не отражает реальных рисков. Поэтому необходимо сотрудничать с лабораториями, выдающими корректные результаты и дающими возможность выставить диагноз клиницисту не только на основании лабораторных данных, но и клинической картины, а также анамнестических данных.

### **Ситуации, требующие проведения тестирования на тромбофилию**

- \* Спровоцированный тромбоз (группа больших провоцирующих факторов (ортопедическая операция, масштабное оперативное вмешательство на брюшной полости) не требует проведения тестирования).
- \* Неспровоцированный тромбоз.
- \* Близкие родственники пациента с тромбозом в молодом возрасте, что особенно важно для женщин, планирующих беременность или терапию эстрогенами.

### **Ситуации, при которых выполнять тесты не требуется**

- \* Острый тромбоз, воспаление, беременность, недавний выкидыш (протеин С и S, антитромбин, ВА могут быть ложно снижены).
- \* В процессе антикоагулянтной терапии. Возможны ЛПР, особенно ВА (отмена Варфарина минимум за 2 недели до анализа, НОАК минимум за 2 дня, НМГ, НФГ для теста на антитромбин — не более 24 ч).

### **Клинические характеристики, предполагающие наследственную тромбофилию**

- \* Тромбоз в молодом возрасте, особенно вне провоцирующих факторов или ассоциированный с минимальными из них (малая хирургия, КОК, иммобилизация).
- \* Четкий семейный тромботический анамнез у родственников первой линии родства в молодом возрасте.
- \* Повторные тромбозы, особенно в молодом возрасте (при исключении АФС).
- \* Тромбозы необычной локализации (при отсутствии ХМПЗ и ПНГ).

### **Гомозиготные мутации генов V фактора Лейдена или протромбина — фактор риска во время беременности**

Как правило, эти мутации четко прослеживаются в семейном анамнезе.

Данная группа пациенток требует приема профилактических доз НМГ в течение всей беременности в постоянном режиме + 6 недель после родов.

**В послеродовом периоде** необходима переоценка факторов риска, количество которых может увеличиться (массивная кровопотеря, воспаление и т.д.), что определяет продолжительность дальнейшей тромбопрофилактики.

**Гетерозиготные мутации генов V фактора Лейдена или протромбина** не требуют тромбопрофилактики в случае, если это единственные факторы риска. При наличии дополнительных факторов риска, назначается соответствующая терапия.

### **Дефицит антитромбина**

Очень важная, одна из самых серьезных мутаций, которая требует применения НМГ как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

**НО!** Назначение НМГ может оказаться недостаточной мерой для безопасного течения беременности, потому что для оптимальной работы НМГ, необходимо достаточное количество антитромбина. При его снижении до 40% и менее, требуется дополнительное введение концентрата антитромбина в течение беременности.

### **Дефицит протеинов C и S**

Единственный пункт, в котором рекомендации международных сообществ разошлись. RCOG рекомендует считать их мутациями высокого риска и назначать НМГ как во время беременности, так и после родов. Тогда как другие сообщества не считают целесообразным назначение НМГ и рассматривают их прием только при наличии дополнительных факторов риска.

### **Невынашивание беременности**

Далеко не всегда причиной невынашивания беременности являются нарушения гемостаза.

- \* При наличии 2 и более выкидышей, но отрицательных результатах обследования на АФС и тромбофилии, тромбопрофилактика не назначается (1B).
- \* При наличии лабораторных и/или клинических критериев АФС во время беременности — профилактические дозы НМГ + аспирин 75-100 мг/сутки (1B).
- \* Наличие преэклампсии в анамнезе — аспирин 150 мг в течение всей беременности со 2 триместра

(1B).

По данным международных публикаций, в том числе и кохрановских обзоров, отсутствуют преимущества в назначении НМГ или аспирина в профилактике привычного невынашивания, если не был диагностирован АФС.

### **Неадекватная тромбопрофилактика во время беременности и после родов**

#### **Переоценка**

\* Терапия без показаний:

— назначение и коррекция терапии по лабораторным данным (чаще всего на основании Д-димера, стремление к стабилизации которого, приводит к осложнениям беременности геморрагического характера);

— препараты без доказательной базы (должны использоваться только препараты с доказанной эффективностью и безопасностью, НМГ в частности (эноксапарин)).

— «псевдо-тромбофилия» (назначение тромбопрофилактики при выявлении клинически незначимых полиморфизмов генов гемостаза);

— начало терапии до беременности (отсутствуют доказательные данные об эффективности такого подхода за исключением тех случаев, когда пациентка принимает антикоагулянты на постоянной основе по поводу произошедшего тромбоза);

— отмена терапии менее, чем за сутки до родов (может привести к геморрагическим осложнениям в родах и не показана);

— избыточное лабораторное исследование.

#### **Недооценка**

\* Отсутствие адекватной терапии:

— недооценка личного и семейного анамнеза и факторов риска, отсутствие их совокупности и пересмотра при изменении клинической ситуации;

— неадекватные дозы и длительность терапии (очень частая ошибка, например, применение дозы 0,2 у женщин с высоким ИМТ или назначение интермиттирующего курса НМГ);

— отмена терапии более, чем за сутки до родов;

— отсутствие адекватной послеродовой профилактики;

— дефект взаимодействия стационарного и амбулаторного этапов лечения (обязательно прописать продолжительность тромбопрофилактики).

#### **Резюме**

Обязательно оценивать совокупный риск по оценочному листу! При общей сумме баллов 4 и более — НМГ с 1 триместра, при 3 баллах — НМГ с 28 недели.

При оценке целесообразности тромбопрофилактики у конкретной пациентки, важен единый междисциплинарный подход, основанный на принципах доказательной медицины.

#### **Вопросы**

### **Какие из лабораторных данных следует анализировать при тромбофилиях (Д-димер, РФМК, фибриноген)?**

Если речь идет о небеременной женщине. Которой предстоит оперативное вмешательство или назначение гормональной терапии, оценивается коагулограмма в целом, в которую входят не только указанные параметры.

Если речь идет о беременной с тромбофилией высокого риска, оцениваемые показатели зависят от преследуемых целей. Не менее 1 раза в триместр скринингово исследуется система гемостаза для контроля антитромботической терапии. Но, независимо от наличия или отсутствия тромбофилии, во время беременности РФМК и Д-димер теряют свою информативность. Фибриноген является значимым критерием диагностики геморрагических состояний.

Коагулограмма должна быть проведена каждой беременной женщине для возможности последующей оценки изменений в течение всего срока гестации.

### **Неразвивающаяся беременность у женщины 38 лет в 8-9 недель (обнаруженная в 11 недель). По данным гистологического исследования: гравидарный эндометрий, децидуальная ткань с клетками инвазивного трофобласта с кровоизлияниями и отеком, множество ворсин с дистрофическими изменениями, фиброзом. Могут ли такие данные гистологии быть связаны с длительным пребыванием мертвой ткани в полости матки или можно подозревать тромбоз как причину замирания беременности?**

Оценить тромботические нарушения на ранних сроках беременности невозможно. В ряде случаев, при генетической аномалии плода, тромбоз может быть одним из механизмов отторжения дефектной беременности, но не свидетельствует в пользу тромбофилии и не требует тромбопрофилактики при последующих беременностях. Наличие потери беременности на ранних сроках требует исключения генетической аномалии, гормональных нарушений и внутриматочной патологии (в частности, воспаления). В пользу тромбофилии свидетельствуют 3 и более последовательные потери беременности при доказанном генетически здоровом плоде.

### **Какие рекомендации должны быть даны менструирующей пациентке 48 лет с выявленным гомозиготным полиморфизмом F2 (Thr 165 Met) при отсутствии Лейденовской мутации. Что необходимо назначить с целью профилактики тромбозов и что назначать нельзя?**

**Исследование проводилось в связи с отягощенным семейным анамнезом (инсульты в 50-60 лет, внезапная коронарная смерть в 45 лет, ТЭЛА после 55 лет). У пациентки была выявлена функциональная киста и гиперплазия эндометрия, которые исчезли на фоне норколута.**

Данная мутация не является клинически значимой и не требует назначения антитромботической терапии. Что касается любой менструирующей женщины, назначение заместительной гормональной терапии требует проведения коагулограммы и оценки рисков. Наследственный анамнез в данной ситуации повышает уровень риска у этой пациентки. Необходимое лечение должно быть проведено, но при наличии высокого риска тромбозов — на фоне адекватной тромбопрофилактики.

### **Шкала риска в протоколе ВТЭО несколько отличается от шкалы, представленной в лекции. Какая из них имеет юридическую силу в спорных ситуациях?**

Шкала, представленная в лекции включена в клинические рекомендации 2014 года. В спорных ситуациях учитывается именно она. Планируется пересмотр нескольких пунктов шкалы в этом году.



**Как совместить назначение НМГ и грудное вскармливание? В инструкции к эноксапарину ГВ противопоказано.**

На самом деле абсолютных противопоказаний в инструкции к эноксапарину нет. При высоком риске тромбозов, профилактика должна быть назначена обязательно. По данным различных наблюдений как отечественных, так и зарубежных, тромбопрофилактика при помощи НМГ в период лактации не несет в себе рисков для ребенка.

**При гипергомоцистеинемии всегда необходима тромбопрофилактика?**

Если речь идет о беременных женщинах — да. Но исходя из патогенеза заболевания, у данной пациентки, скорее всего, по какой-то причине не усваивается фолиевая кислота и/или витамин В12. Или их доза является недостаточной. Поэтому уровень гомоцистеина рекомендуется определять до наступления беременности и проводить коррекцию при помощи назначения фолиевой кислоты, витамина В12 и бетаина. Вне беременности гипергомоцистеинемия не требует анти тромботической терапии, и при правильной прегравидарной подготовке, женщина вступает в беременность с нормальным уровнем гомоцистеина.

**Перед назначением КОК или МГТ, стандартно определяю фибриноген, МНО, АЧТВ, Д-димер только женщинам с варикозной болезнью. Достаточно ли этих параметров и оправдано ли назначение аспирина при их изменениях?**

Аспирин — дезагрегант, оказывающий влияние на тромбоциты, но не плазменные факторы, поэтому существуют регламентированные показания к назначению дезагрегантов (например, ПЭ в анамнезе или коронарные события вне беременности). Назначение аспирина при наличии изменений в коагулограмме является необоснованным. При повышенной агрегации тромбоцитов показано совместное ведение таких женщин с гематологом.

Проведение коагулограммы перед назначением КОК рекомендуется всем женщинам, поскольку риск конкретной пациентки неизвестен. В целом указанных параметров может быть достаточно, но индивидуальный риск должен оцениваться комплексно (анамнез, курение и т.д.). Переоценка коагулограммы необходима после старта гормональной терапии.

Варикозная болезнь сама по себе требует проведения профилактических мероприятий (венотоники, компрессионный трикотаж, фолаты и т.д.).

**Допустимый уровень гомоцистеина при беременности?**

Нормальный — до 12-13.

**Фибриноген 10 г/л, 4 беременность 24 недели, АЧТВ в пределах референсных значений. В анамнезе хр. пиелонефрит. Можно ли расценивать эти данные как патологию?**

Только по данным лабораторных данных невозможно это определить, но такой уровень фибриногена должен иметь причину. Самые частые из них — это воспалительный процесс (многие из них во время беременности протекают стерто) и ранняя преэклампсия (оценить белок в моче, АД). АЧТВ в данной ситуации неинформативный показатель.

**Тактика прегравидарной подготовки при гомозиготной мутации F7, MTFR, PAI-1 b и гетерозиготной FGB? В анамнез 1 беременность замершая, 2 — завершилась нормальными родами.**

В данной ситуации никаких особенностей нет, но важно оценить все факторы риска в комплексе. 9

При их отсутствии у этой пациентки более высокий риск геморрагических осложнений, нежели тромботических. Стандарт прегравидарной подготовки без дополнительных тромботических рисков включает назначение фолиевой кислоты и вит. В12.

**Д-димер 965 на 34 неделе беременности. Есть ли необходимость в назначении НМГ (КТГ плода в норме)?**

Изолированно Д-димер не имеет диагностической значимости и не его повышение не требует назначения антитромботической терапии. При наличии факторов риска, в зависимости от совокупности баллов, назначается соответствующая терапия.

**Между НМГ и аспирином нет существенных различий в эффективности? Встречались схемы приема 75х3 р/д, 2 недели с отменой. Применять аспирин непрерывно?**

НМГ и аспирин — это совершенно разные по принципу действия лекарственные средства. Аспирин влияет только на агрегацию тромбоцитов и неэффективен в отношении плазменных факторов, поэтому они не являются взаимозаменяемыми.

Аспирин не назначается в дозе 75х3 р/д. Такая схема иногда используется при применении дипиридамола, но только после консультации с гематологом, сопряжена с риском геморрагических осложнений. Аспирин во время беременности используется только для профилактики повторных случаев преэклампсии (100-150 мг/сутки) и при АФС (редко при хронических миелопролиферативных заболеваниях).

Аспирин по 75х3 р/д может быть назначен кардиологическим пациенткам, но крайне редко.

При необходимости тромбопрофилактики, назначаются НМГ.

**Гетерозиготная Лейденовская мутация в сочетании с гомозиготной PAI-I, гетерозиготной MTHFR, бесплодием, неудачной попыткой ЭКО. Нужно ли включать НМГ в прегравидарную подготовку перед планированием следующего цикла ЭКО?**

Гетерозиготная Лейденовская мутация во всем мире считается слабой (1 балл по оценочной шкале) и при отсутствии других факторов риска не требует проведения тромбопрофилактики. НМГ не относятся к препаратам прегравидарной подготовки и используются только в качестве антитромботической терапии или тромбопрофилактики. Полиморфизмы PAI-I и MTHFR встречаются в популяции очень часто, соответственно и сочетание с Лейденовской мутацией также не редкое и дополнительным риском не обладает, если уровень гомоцистеина у пациентки в норме. При гипергомоцистеинемии проводится ее коррекция. При планировании цикла ЭКО требуется оценка дополнительных факторов риска. Если они отсутствуют, в указанной ситуации, антитромботическая терапия не целесообразна.

**20-21 неделя. В анамнезе 1 срочные роды, затем 2 последовательные замершие беременности. До зачатия не обследовалась. Во время беременности выявлен дефицит протеина S. Получает Клексан по 0,4 на постоянной основе под контролем гемостазиограммы. На сроке 20 недель отмечается повышение РФМК — 13. Как поступить в этой ситуации. Можно ли добавить Кардиомагнил 75 мг на 2 недели?**

Во время беременности отмечается физиологическое снижение уровня протеина S, поэтому диагностика нецелесообразна. С большой долей вероятности о наследственном синдроме можно говорить только при выраженном снижении — менее 15-20%.

РФМК неинформативный показатель во время беременности, поскольку зачастую повышается.

Кардиомагнин не влияет на плазменные факторы свертываемости, поэтому его применение неоправданно. Если снижение уровня протеина S не ниже 20-25%, речь не идет о наследственной тромбофилии и не требует антитромботической терапии при отсутствии других факторов риска.

**Беременная женщина с АФС в анамнезе. 3 неудачные попытки ЭКО. Настоящая беременность — 24 недели, получает эноксапарин в дозе 40 мг/сутки. Нужно ли отслеживать активность процесса АФС и как часто?**

Важно на основании чего был выставлен АФС. Гипердиагностика этого состояния с несоблюдением критериев встречается также очень часто. Необходимо пересмотреть АФА — важны IgM и IgG к кардиолипинам и  $\beta$ -2-гликопротеину-1 + ВА вне антикоагулянтной терапии в сертифицированной лаборатории. При этом положительным критерием будет повторное определение ВА.

В данной ситуации, необходимо изучить документацию у этой женщины, пересмотреть АФА и в зависимости от этого принимать решение о дальнейшей тактике ведения. Также необходимо оценить наличие тромбозов в анамнезе и поздних потерь беременности, характерных для АФС. Если диагноз действительно подтверждается, необходимо применение эноксапарина в сочетании с аспирином. При значимом повышении уровня АФА, доза эноксапарина должна быть повышена.

**Родильницам без факторов риска тромбопрофилактика не назначается?**

Факторы риска должны быть проанализированы, потому что очень редко встречаются родильницы вообще без факторов риска. Как правило, назначается ранняя активизация (часто является достаточной) и перемежающаяся пневмокомпрессия при наличии хотя бы одного фактора риска. Для назначения антитромботической терапии необходимо сочетание факторов, о которых шла речь в данной лекции.

**Нормы гомоцистеина?**

Нормы гомоцистеина в разных лабораториях могут отличаться. В нашей лаборатории норма — до 13.

**Согласно рекомендациям ВОЗ, нет необходимости в проведении гемостазиограммы всем женщинам, планирующим прием КОК? Вы считаете, что нужно назначать всем пациенткам?**

Существуют определенная статистика тромботических осложнений, связанная с приемом КОК, поэтому при современном развитии медицины не стоит назначать гормональные препараты «вслепую». Важна оценка факторов риска в сочетании с лабораторными данными.

**Существуют ли принципиальные отличия и преимущества препаратов в группе НМГ?**

Каждый из препаратов НМГ имеет свою нишу применения. Основные отличия связаны с периодом полувыведения, который выше у эноксапарина по сравнению с другими НМГ. Поэтому при его однократном назначении в сутки, можно быть уверенными в адекватной тромбопрофилактике или анти-X-a активности у пациенток с особенностями метаболизма.

Дальтепарин чаще всего используется при почечной недостаточности.

Остальные отличия несущественны, но наиболее часто фигурирующий НМГ в международных рекомендациях — это эноксапарин, что обусловлено наличием большой доказательной базы в отношении этого препарата. Эноксапарин самый изученный НМГ в отношении его эффективности и безопасности, поэтому является наиболее предпочтительным.

**В последнее время часто обсуждаются антитела к аннексину 5. Насколько необходимо их определение?**

Обсуждается определение АФА не только к аннексину 5, но и многих других антител, однако доказанной информативностью они пока не обладают. Возможно, это вопрос ближайшего будущего. В рекомендациях (как отечественных, так и зарубежных) не предусмотрено определение антител к аннексину 5.

**Какие конкретно параметры гемостазиограммы необходимо проверить перед назначением КОК?**

Минимальные показатели: АЧТВ, протромбин, фибриноген, Д-димер. При возможности или наличии рисков, желательно дополнить агрегацией тромбоцитов.

**На этапе прегравидарной подготовки нет необходимости в назначении НМГ и антиагрегантов для улучшения исходов имплантации?**

Согласно рекомендациям, НМГ не используются. Антиагреганты тоже, если отсутствуют какие-либо другие показания. Вне рекомендаций обсуждается назначение дипиридамола, но ни в одном из документов с высоким уровнем доказательности это не прописано.

**Верно ли то, что лабораторный контроль свертывающей системы на фоне приема НМГ нецелесообразен?**

Контролировать гемостаз на НМГ нужно обязательно в случае их назначения во время беременности, но необходимо исключить другие факторы, которые могут повлиять на результаты, потому что сами НМГ не оказывают влияния на коагулограмму. Для подбора терапевтической дозы НМГ и исключения геморрагических осложнений, следует ориентироваться на анти-Х-а активность и на тромбоэластограмму в ряде случаев по косвенным признакам. На другие показатели гемостазиограммы прием НМГ не влияет.

**Протромбиновый индекс повышен, МНО и АЧТВ норма. Можно ли назначить КОК?**

Референсные значения протромбинового времени и индекса могут значительно варьировать в разных лабораториях. Поэтому для стандартизации этих двух показателей был введен параметр МНО. И если он в норме, ПТИ не имеет значения, пациентка здорова, в антикоагулянтной терапии не нуждается, ей могут быть назначены КОК. При значительном повышении ПТИ, МНО будет снижаться, что может свидетельствовать о гиперактивности со стороны пути свертывания, представленного VII фактором. В этом случае требуется дополнительное исследование печени и оценка факторов риска.

**Необходимо ли назначать тесты на генетические мутации системы гемостаза перед назначением КОК или ЗГТ?**

Только в случае отягощенного семейного анамнеза.