

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Е.И. БОРОВКОВА

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ БЕРЕМЕННЫМ С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	7
Глава 1. Гематологические и сосудистые заболевания	9
1.1. Анемический синдром.....	9
Микроцитарная гипохромная анемия (железодефицитная анемия)	10
Мегалобластные анемии	16
Рефрактерная анемия	19
1.2. Наследственные тромбофилии.....	24
Дефицит антитромбина (антитромбина III)	26
Дефицит протеина С.....	27
Дефицит протеина S	27
Мутация фактора V (мутация Лейдена)	28
Мутация протромбина G20210A	28
Скрининг на врожденные тромбофилии	28
Ассоциированный с беременностью риск венозных тромбозов	29
1.3. Тромбоцитемия (тромбоцитоз).....	45
Эссенциальная тромбоцитемия	46
1.4. Тромбоцитопения	51
Гестационная тромбоцитопения	53
Иммунная тромбоцитопения (иммунная тромбоцитопеническая пурпура)	54
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	56
Комплемент-индуцированная тромбоцитопеническая микроангиопатия.....	59
1.5. Гемофилия	68
1.6. Болезнь Виллебранда.....	72
Лечение кровотечений при болезни Виллебранда.....	75
Антифибринолитические средства	76
Заместительная терапия концентратами vWF/FVIII	76
1.7. Гемоглобинопатии	80
α -Талассемия	81
β -Талассемия	82
Гемолитические анемии	85
1.8. Антиэритроцитарная аллоиммунизация	96
1.9. Венозные тромбоэмболии	110
Церебральные нарушения.....	112
1.10. Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия.....	121
1.11. Пурпура Геноха—Шенлейна.....	128
1.12. Синдром Германски—Пудлака	133

1.13. Наследственный сфероцитоз	136
1.14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.....	142
Глава 2. Инфекционные заболевания во время беременности.....	145
2.1. Бактериальный вагиноз	145
2.2. Варицелла-зостер-инфекция.....	149
2.3. Цитомегаловирусная инфекция	157
2.4. Генитальный герпес.....	165
2.5. Стрептококк группы В	170
2.6. Вирусный гепатит В.....	175
2.7. Вирусный гепатит С	184
2.8. Вирус свиного гриппа H1N1	189
2.9. Листериоз.....	192
2.10. Туберкулез.....	196
2.11. Пневмония	202
Бактериальная пневмония	204
Вирусная пневмония.....	204
Грибковая пневмония.....	204
2.12. Инфекции мочевыводящих путей.....	208
2.13. Парвовирусная инфекция	215
2.14. Токсоплазмоз	220
Глава 3. Заболевания сердца у беременных	227
3.1. Заболевания клапанов сердца.....	232
3.2. Аритмии.....	234
3.3. Врожденные пороки сердца	234
3.4. Инфаркт миокарда.....	235
3.5. Аневризма аорты	236
3.6. Кардиомиопатия	238
Гипертрофическая кардиомиопатия.....	238
Гипертрофическая кардиомиопатия у беременных	240
Глава 4. Аллергические реакции у беременных	247
4.1. Ринит.....	248
Вазомоторный ринит беременных	250
Аллергический ринит/конъюнктивит	251
Медикаментозный вазомоторный ринит	255
Острый бактериальный риносинусит.....	255
4.2. Крапивница и ангионевротический отек.....	255
4.3. Аутоиммунные прогестероновые дерматиты беременных (синдром АД)	256
4.4. Зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных	256
4.5. Ларингопатия беременных	256
4.6. Атопический дерматит	257

Глава 5. Заболевания органов дыхания	262
5.1. Астма	262
5.2. Муковисцидоз (кистозный фиброз)	266
5.3. Саркоидоз	271
Глава 6. Заболевания почек	275
6.1. Хроническая болезнь почек	275
Рефлюксная нефропатия	276
Диабетическая нефропатия	277
Нефротический синдром	277
6.2. Мочекаменная болезнь	281
6.3. IgA-нефропатия (болезнь Бергера)	285
6.4. Взрослая форма поликистоза почек (аутосомно-доминантная форма)	288
Глава 7. Заболевания надпочечников	291
7.1. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром)	291
7.2. Феохромоцитома	294
Глава 8. Заболевания печени и желчевыводящих путей	298
8.1. Холестаз беременных	298
8.2. Синдром Жильбера	304
8.3. Желчнокаменная болезнь и панкреатит	305
8.4. Аутоиммунный гепатит	307
8.5. Острая порфирия	309
8.6. Болезнь Вильсона (Вильсона–Коновалова)	313
8.7. Гемохроматоз	313
Глава 9. Заболевания органов эндокринной системы	319
9.1. Сахарный диабет	319
9.2. Зоб и узловые образования щитовидной железы	329
9.3. Гипотиреоз и беременность	330
9.4. Гипертиреоз	331
9.5. Пролактинома	335
9.6. Гиперпаратиреоз	337
Глава 10. Заболевания нервной системы	342
10.1. Эпилепсия	342
Идиопатическая интракраниальная (внутричерепная) гипертензия	344
10.2. Рассеянный склероз	345
Влияние беременности на течение рассеянного склероза	346

Глава 11. Кожные заболевания и проявления	351
11.1. Зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных (крапивница)	351
11.2. Пемфигоид беременных	355
11.3. Нейрофиброматоз	357
11.4. Буллезный эпидермолиз	360
Глава 12. Аутоиммунные заболевания	364
12.1. Системная красная волчанка	364
12.2. Ревматоидный артрит	369
12.3. Болезнь/синдром Шегрена	372
Болезнь/синдром Шегрена у беременных	375
12.4. Дерматомиозит и полимиозит	378

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♣ — торговое название лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
- ♠ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек
- АГС — аденогитальный синдром
- АД — артериальное давление
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
- АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АТ — антитело
- АФС — антифосфолипидный синдром
- БВ — бактериальный вагиноз
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВМС — внутриматочная спираль
- ВО — ветряная оспа
- ВПГ — вирус простого герпеса
- ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
- ГБП — гемолитическая болезнь плода
- ГКС — глюкокортикостероиды
- ГТТ — глюкозотолерантный тест
- ГУС — гемолитико-уремический синдром
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖДА — железодефицитная анемия
- ЖКБ — желчнокаменная болезнь
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗРП — задержка роста плода
- ИМП — инфекции мочевыводящих путей
- ИМТ — индекс массы тела
- КАК — клинический анализ крови
- КОК — комбинированные оральные контрацептивы
- КС — кесарево сечение
- КТ — компьютерная томография
- КТГ — кардиотокография
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НМГ — низкомолекулярные гепарины

- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОШ — отношение шансов
РДС — респираторный дистресс-синдром
РНК — рибонуклеиновая кислота
СД — сахарный диабет
СЗП — свежемороженая плазма
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМА — средняя мозговая артерия
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХБП — хроническая болезнь почек
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЩЖ — щитовидная железа
ЭКГ — электрокардиография
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ — эхокардиография
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроците
МСV — средний корпускулярный объем эритроцита

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1.1. АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под **анемией** в период беременности подразумевается снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л, а в послеродовом периоде ≤ 100 г/л.

По определению Британского комитета по стандартизации и гематологическим гайдлайнам, диагноз анемии у беременных правомочен при снижении уровня гемоглобина ≤ 110 г/л в I и III триместрах, ≤ 105 г/л во II триместре и ≤ 100 г/л после родов.

Дефицит железа является самой распространенной причиной снижения концентрации гемоглобина и диагностируется у 30–40% беременных.

Физиологическое снижение концентрации гемоглобина связано с формированием физиологической гемодилуции. К норме после физиологических родов концентрация гемоглобина и гематокрита возвращается через 3 мес.

Для обеспечения всех потребностей физиологически протекающей беременности и родов требуется около 1 г железа. Прежде всего оно тратится на обеспечение эритропоэза у матери и плода, на формирование плаценты и на поддержание уровня ферритина.

Классификация анемий

1. По цветовому показателю (ЦП):

- нормохромная анемия (ЦП — 0,9–1): гемолитические, апластические, анемии хронических заболеваний;
- гипохромная анемия (ЦП $< 0,85$): железодефицитные, сидероахристические, талассемия, анемии хронических заболеваний;
- гиперхромная анемия (ЦП $> 1,1$): V_{12} - и фолиеводефицитные анемии.

2. По патогенезу развития:

- постгеморрагические анемии (острая, хроническая);
- анемии в результате нарушения продукции эритроцитов (железодефицитные, мегалобластные, сидеробластические, анемии хронических заболеваний, апластические анемии);

- анемии, обусловленные повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические).
3. По морфологическому варианту анемического синдрома (табл. 1).

Таблица 1

Классификация анемий по морфологическому варианту

Определение морфологического варианта анемии		
Микроцитарная	Нормоцитарная	Макроцитарная
MCV менее 75 фл	MCV 75–95 фл	MCV более 95 фл
Гипохромная	Нормохромная	Гиперхромная
MCH менее 24 пг	MCH 24–34 пг	MCH более 34 пг
MCHC менее 30 г/л	MCHC 30–38 г/л	MCHC более 38 г/л

Примечание. MCV — средний корпускулярный объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Классификация манифестного дефицита железа по степени тяжести представлена в табл. 2.

Таблица 2

Степень тяжести анемии

Степень тяжести	Уровень гемоглобина (Hb), г/л
Легкая	110–90 (для беременных), 100–90 (для родильниц)
Средняя	От 89 до 70
Тяжелая	Менее 70

Персистирующая или рефрактерная анемия — это стойкое снижение уровня гемоглобина до 85 г/л и ниже на фоне применения препаратов железа и фолиевой кислоты.

Алгоритм диагностического поиска в зависимости от типа анемии представлен на рис. 1–3.

МИКРОЦИТАРНАЯ ГИПОХРОМНАЯ АНЕМИЯ (ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ)

Факторами риска развития железодефицитной анемии (ЖДА) во время беременности являются:

- существующая ранее анемия;
- многоплодная беременность;



Рис. 1. Микроцитарная гипохромная анемия



Рис. 2. Нормоцитарная (нормохромная) анемия

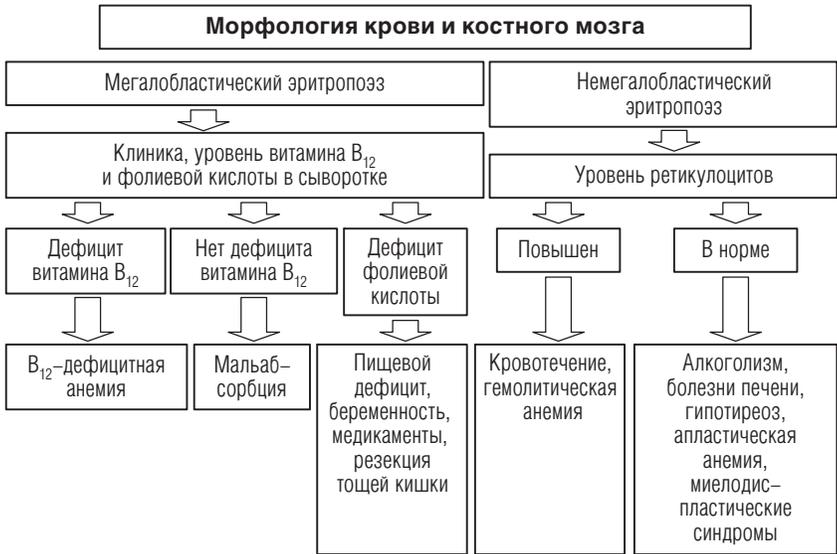


Рис. 3. Макроцитарная анемия

- высокий паритет (более 3 родов);
- интергенетический интервал менее одного года;
- кровотечения в анамнезе;
- юный возраст (до 18 лет);
- принадлежность к «свидетелям Иеговы».

Дефицит железа у матери является фактором риска его развития и у новорожденного, который проявится развитием анемии в течение первых 3 мес жизни. Большинство авторов рекомендуют дополнительный профилактический прием препаратов железа во время беременности. Однако превышение физиологических норм потребления железа может привести к развитию полицитемии, ухудшить плацентарный кровоток и способствует формированию задержки роста плода (ЗРП).

Потребность в дополнительном применении железа составляет около 27 мг/сут, что возможно получить за счет поливитаминов и диеты.

Симптомы ЖДА во время беременности:

- утомляемость;
- одышка;
- тахипноэ;
- головная боль;
- сонливость;
- слабость.

Лучшим индикатором ЖДА является уровень ферритина в сыворотке крови. В норме отмечается повышение его уровня на 50% к 32-й неделе беременности.

Профилактика ЖДА в группах риска

1. Применение во время беременности и лактации препаратов железа (30–50 мг/день).
2. При обильных менструациях — препараты железа с первого дня цикла в течение 7–10 дней 1 раз в 3 или 6 мес.
3. Рациональное питание с употреблением продуктов животного происхождения.

Принципы терапии ЖДА

1. Выявить и устранить причину возникновения ЖДА.
2. Полноценная диета препятствует прогрессированию дефицита железа, но не устраняет его.
3. Назначение препаратов железа: 100–200 мг элементарного железа в сутки. Увеличение разовой дозы ≥ 150 мг и суточной ≥ 450 мг приводит к снижению всасывания железа с 30 до 5%.
4. Терапия является адекватной, если к 3-й неделе лечения уровень гемоглобина повышается до середины между исходным уровнем гемоглобина и желаемым. После достижения лечебного эффекта — поддерживающая терапия с использованием 100 мг элементарного железа в сутки.
5. Общая продолжительность терапии составляет 3–6 мес.

Пациентки с ЖДА должны получать 100–200 мг элементарного железа в сутки. Для женщин со сниженным уровнем ферритина, но нормальном показателем гемоглобина, суточная доза железа составляет 65 мг.

Тестирование для оценки эффективности лечения проводят через 3–8 нед. После нормализации показателей крови применение препаратов железа продолжается в профилактических дозах (50% лечебной) в течение минимум 3 мес на фоне беременности или 6 нед после родов.

В табл. 3 представлены препараты железа, используемые для перорального применения.

Таблица 3

Пероральные препараты железа

Препарат	Состав
Железа хлорид (Гемофер [®])	Сульфат железа 105 мг в 1 драже
Железа сульфат + фолиевая кислота (Гино-Тардиферон [®])	Сульфат железа (80 мг) + фолиевая и аскорбиновая кислота

Окончание табл. 3

Препарат	Состав	
Железа сульфат + аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес [⚡])	Сульфат железа (100 мг) + аскорбиновая кислота	
Железа сульфат + аскорбиновая кислота (Ферроплекс [⚡])	Сульфат железа (10 мг) + аскорбиновая кислота	
Железа фумарат + фолиевая кислота (Ферретаб комп. [⚡])	Фумарат железа (50 мг) + фолиевая кислота	
Поливитамины + минералы (Фенюльс [⚡])	Сульфат железа (45 мг) + аскорбиновая кислота	
Железа сульфат (Ферроградумет ^{⚡Ⓞ})	Ретардированная форма 105 мг железа	
Железа сульфат (Тардиферон [⚡])	Ретардированная форма сульфата железа (80 мг) + аскорбиновая кислота	
Железа хлорид (Гемофер ^{⚡Ⓞ})	Капли 10 мл	Хлорид железа 44 мг в 1 мл
Железа [III] гидроксид полимальтозат (Мальтофер [⚡])	Капли 30 мл. Сироп 150 мл	Полиизомальтозат Fe ³⁺ . 50 мг в 1 мл. 10 мг в 1 мл
Тотема [⚡]	Смесь для раствора в ампулах	Глюконат закислого железа 50 мг в 1 мл

Парентеральные препараты железа назначаются в случае непереносимости пероральных препаратов, необходимости быстрого восполнения запасов железа, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), нарушении всасывания железа, хроническом гемодиализе. Начинают терапию с пробной дозы препарата (1/2 ампулы). Суммарную дозу рассчитывают по формуле: $[15 - \text{уровень гемоглобина (г/л)} / 10] \times \text{масса тела (кг)} \times 3$ (табл. 4).

Таблица 4

Парентеральные препараты железа

Препарат для внутривенного введения	Состав
Железа [III] гидроксид декстран (Феррум Лек [⚡])	Железа [III] (100 мг в 2 мл) + мальтоза
Железа [III] гидроксид декстран (Феррум Лек [⚡])	Железа сахарат 100 мг в 5 мл

Окончание табл. 4

Препарат для внутривенного введения	Состав
Феррлецит [®]	Натрийжелезоглюконатный комплекс (62,5 мг железа в 5 мл)
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс (Венофер [®])	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 100 мг в 5 мл
Железа карбоксимальтозат (Феринжект [®])	Быстрая инфузия за 15–30 мин или болюсно 1–2 мин (15 мг/кг массы тела) 1 раз в неделю

В табл. 5 приведены схемы применения парентеральных препаратов железа.

Таблица 5

Способы применения препаратов железа

Форма терапии	Схемы терапии
Курсовое лечение	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс по 2–4 мл в 200–400 мл 0,9% S.NaCl внутривенно медленно, или железа карбоксимальтозат по 2–4 мл в 50–100 мл 0,9% S.NaCl внутривенно струйно 5–10 мин, или железа [III] гидроксид олигоизомальтозат по 1–2 мл в 100–200 мл 0,9% S.NaCl внутривенно капельно 15–20 мин. Частота введения — 2–3 раза в неделю
Одномоментное введение	Однократно общая доза Fe ³⁺ карбоксимальтозат 10–20 мл (500–1000 мг) в 250 мл 0,9% S.NaCl внутривенно капельно 30 мин, или железа [III] олигоизомальтозат до 20 мг/кг в 500 мл 0,9% S.NaCl внутривенно капельно 60 мин, или железа [III] гидроксид декстрана комплекса до 20 мг/кг в 500 мл 0,9% S.NaCl внутривенно капельно медленно до 4–6 ч

В случае снижения уровня гемоглобина ниже 70 г/л показано проведение переливания эритроцитарной массы, но следует учитывать, что данная процедура значительно повышает вероятность развития преэкламптических родов.

При показателях гемоглобина менее 95 г/л ожидаемо повышение риска развития послеродового кровотечения. В связи с этим пациенткам проводят продленную инфузию окситоцина в течение 2–4 ч в дозе 10 ЕД вместо однократного болюсного введения препарата.

При тяжелой анемии или развитии рефрактерной анемии дополнительно используют препараты эритропоэтина: эпоэтин альфа (от 1000 до 10 000 МЕ внутривенно и подкожно), эпоэтин бета (500–4000 МЕ внутривенно и подкожно), метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (50–1000 мкг/1 мл во флаконах, по 50–600 мкг/0,6 мл в шприц-тюбиках). Применение эритропоэтинов противопоказано при индивидуальной непереносимости, сроке беременности до 20 нед, неконтролируемой артериальной гипертензии, пациенткам, которые в течение предшествующего месяца перенесли инфаркт миокарда или инсульт, с нестабильной стенокардией или тромбозом ($\geq 500 \times 10^9/\text{л}$).

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Мегалобластные анемии — это группа наследственных и приобретенных анемий, обусловленных нарушением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) и характеризующихся наличием в костном мозге мегалобластического эритропоэза. В периферической крови выявляются макро- (диаметром ≥ 8 мкм) и мегалоциты (диаметром ≥ 12 мкм). Причины развития макроцитарной анемии представлены в табл. 6.

Таблица 6

Причины мегалобластных анемий

Причина	Механизм развития
Дефицит витамина В ₁₂	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пищевой дефицит (вегетарианство). 2. Уменьшение секреции внутреннего фактора Касла при атрофическом гастрите (90%), гастрэктомии и резекции желудка (5%). 3. Заболевания тонкой кишки (спру, энтерит, дивертикулез, резекция, стриктура). 4. Функциональные изменения внутреннего фактора. 5. Мальабсорбция внутреннего фактора. 6. Хронические заболевания поджелудочной железы. 7. Хронический гемодиализ
Дефицит фолиевой кислоты	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пищевой дефицит. 2. Повышенное потребление (алкоголизм, цирроз печени, беременность, детский возраст). 3. Врожденная мальабсорбция фолиевой кислоты. 4. Медикаментозно обусловленный дефицит фолиевой кислоты. 5. Обширная резекция тонкой кишки
Дефицит витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты	Спру, глютеновая энтеропатия

Окончание табл. 6

Причина	Механизм развития
Медикаментозные нарушения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты	Прием антагонистов фолиевой кислоты, пуринов, неомицина, противотуберкулезных препаратов, триметоприма, оральных контрацептивов, омепразола (Омеза [®]), колхицина [®] , противосудорожных препаратов
Нарушения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты	Дефицит ферментов, участвующих в метаболизме фолатов. Дефицит транскобаламина II
Повышенный эритропоэз	Постгеморрагическая анемия. Гемолитическая анемия
Увеличение площади мембраны эритроцитов	Заболевания печени, обструктивная желтуха, состояние после спленэктомии
Рефрактерные анемии	Миелодиспластические синдромы, апластическая анемия

Суммарная частота мегалобластных анемий у беременных составляет 0,2–5% и наиболее часто связана именно с дефицитом фолиевой кислоты. «Золотым стандартом» ее диагностики является проведение трепанобиопсии с оценкой типа кроветворения в костном мозге. Однако данная процедура не всегда возможна и может быть заменена определением концентрации в сыворотке крови витамина В₁₂ и уровня фолиевой кислоты в эритроцитах.

Во время беременности развитие мегалобластной анемии чаще всего ассоциировано с низким социальным уровнем пациентки и диетическими ограничениями. Фолиевая кислота необходима для нормального формирования плаценты, роста плода и тканей материнского организма. Для профилактики дефицита фолатов рекомендовано их дополнительное потребление в дозе от 200 до 400 мкг/сут вне беременности, от 300 до 600 мкг/сут на фоне беременности и 260–600 мкг/сут на фоне лактации. Клинические и лабораторные проявления мегалобластных анемий развиваются через 17–19 нед от начала формирования дефицита фолатов.

Если беременная не принимает никаких поливитаминов, в 30% случаев развивается субклинический дефицит фолатов и в 10% — макроцитарная анемия. Необходимо учитывать, что у женщин с ЖДА может быть сочетанный дефицит и фолиевой кислоты, и витамина В₁₂.

Недостаточное поступление в организм фолатов во время беременности ассоциировано с риском развития у плода пороков нервной трубки, дефектов твердого нёба и верхней губы, задержки роста, а для

беременной — с привычным невынашиванием и преждевременными родами.

Высокие дозы фолатов (5 мг/сут и более) рекомендованы только при наличии отягощенного анамнеза (рождение ребенка с дефектом нервной трубки), пациенткам с мальабсорбцией, болезнью Крона, при многоплодной беременности, тяжелом течении раннего токсикоза, при выраженных ограничениях в питании или применении ряда лекарственных средств (противоэпилептические, азатиоприн, сульфасалазин). В других ситуациях высокие дозы фолатов не рекомендованы, так как способствуют развитию инсулинорезистентности, гестационного сахарного диабета (СД) и макросомии у плода.

Основные принципы профилактики и лечения фолиеводефицитной анемии:

- диета с высоким содержанием фолатов (сырые овощи и фрукты, мясо, молоко);
- профилактическое назначение фолиевой кислоты в дозе 400–500 мкг/сут за 3 мес до наступления беременности;
- лечебное назначение фолиевой кислоты при макроцитарной анемии в дозе 5 мг/сут в течение 3–4 мес.

V_{12} -дефицитная (пернициозная) анемия (болезнь Аддисона-Бирмера)

V_{12} -дефицитная анемия — крайне редкое состояние у беременных, которое ассоциировано с риском привычного невынашивания беременности, врожденными пороками нервной трубки у плода и преждевременными родами. Заболевание более характерно для пациентов пожилого возраста.

Причиной развития анемии является нарушение поступления в организм витамина V_{12} , уменьшение выработки внутреннего фактора Касла (гастрэктомия, атрофический гастрит, аутоиммунный процесс) или снижение всасывания комплекса цианкобаламина в тонкой кишке.

Клиническая картина V_{12} -дефицитной анемии

1. В 50–70% развивается анемический синдром.
2. В 40–50% — желудочно-кишечный синдром [глоссит (жжение языка, «ошпаренный язык», потеря вкуса, «лаковый язык»), диспептические явления].
3. В 20–30% — неврологический синдром [симметричные парестезии в нижних или верхних конечностях, фуникулярный миелоз (нарушение чувствительности и походки, нарушение мочеиспускания, зрения)].

В связи с формированием макроцитоза значительно сокращается продолжительность жизни эритроцитов (до 25–75 дней), увеличивается скорость их внутриклеточного и отчасти внутрисосудистого гемолиза. Данная ситуация приводит к развитию умеренной гипербилирубинемии (за счет преимущественно непрямого билирубина). Дефицит витамина В₁₂ может сопровождаться относительной лейкопенией ($3-1,5 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы вправо, тромбоцитопенией и ретикулоцитопенией. Поэтому В₁₂-дефицитную анемию необходимо дифференцировать с апластической анемией.

Лечение В₁₂-дефицитной анемии

1. Диета (субпродукты, яйца, говядина, рыба, сыр).
2. Длительная терапия с последующей пожизненной профилактикой рецидивов: оксикобаламин[®] и цианокобаламин подкожно или внутримышечно 200–400 мкг 1 раз в сутки 4–5 нед. При наличии фуникулярного миелоза суточная доза цианокобаламина составляет 1000 мкг.
3. Показателем эффективности проводимой терапии является ретикулоцитарный взрыв (до 200–300%) через 6–8 дней и улучшение самочувствия спустя 5–8 дней.
4. Профилактическое лечение — пожизненное ежемесячное введение 200–400 мкг витамина В₁₂.

РЕФРАКТЕРНАЯ АНЕМИЯ

Это стойкое снижение уровня гемоглобина, несмотря на использование препаратов железа и фолиевой кислоты. Для уточнения причин развития рефрактерной анемии необходимо исключить:

- хроническую болезнь почек (ХБП), нефротический синдром, хронический пиелонефрит;
- хронические заболевания кишечника (колит, мальабсорбцию, болезнь Кона);
- гипотиреоз;
- гемоглобинопатии;
- апластическую анемию, миелопролиферативные заболевания, сфероцитоз;
- аутоиммунную гемолитическую анемию на фоне системной красной волчанки (СКВ);
- малярию.

Объем обследования включает:

- клинический анализ крови (КАК), ферритин сыворотки, концентрацию фолиевой кислоты в эритроцитах и витамин В₁₂ в сыворотке;

- общий анализ мочи, оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- оценку функции печени (биохимический анализ крови);
- исследование крови на сфероцитоз, малярию, фрагментацию эритроцитов;
- тиреотропный гормон (ТТГ);
- антифосфолипидные антитела (АТ) и волчаночный антикоагулянт;
- маркеры целиакии: IgA и IgG, АТ к глиадину.

В табл. 7 обобщена информация по тактике ведения пациенток с анемическим синдромом.

Таблица 7

Сопровождение пациенток с анемическим синдромом

<ol style="list-style-type: none"> 1. Детализировать анамнез, исключить острые и хронические инфекционные и неинфекционные заболевания, мальабсорбцию. 2. Оценить комплаенс пациентки относительно приверженности терапии. 3. Рекомендовать отказаться от курения. 4. Обследования: <ul style="list-style-type: none"> • клинический анализ крови, уровень ретикулоцитов; • мазок периферической крови на малярию, сфероцитоз, фрагментация эритроцитов (при наличии анамнеза); • сывороточный уровень ферритина и витамина В₁₂, концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах; • тиреотропный гормон; • печеночные ферменты в биохимическом анализе крови; • антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт; • маркеры целиакии; • общий анализ мочи (средняя порция); • анализ кала (мелена, гельминты); • ультразвуковое исследование плода, доплерометрия 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Консультация гематолога (при необходимости). 6. При железодефицитной анемии — назначение элементарного железа в дозе 100–200 мг/сут ± фолиевой кислоты на 3 мес на фоне беременности и в течение 6 нед после родов. 7. Гемотрансфузия допустима только при тяжелой анемии (Hb ≤ 70 г/л). Переливание компонентов крови может вызвать ятрогенные преждевременные роды, поэтому допустима только после 36 нед беременности. 8. Нет показаний для досрочного родоразрешения в случае рефрактерной анемии. 9. Провести профилактику послеродового кровотечения путем продленной внутривенной инфузии 10 ЕД окситоцина в течение 2–4 ч после родов. 10. Рекомендовать послеродовую контрацепцию для исключения ранней незапланированной беременности
---	---

Примечание. Hb — гемоглобин.

На рис. 4 представлен алгоритм действий при выявлении у пациенток анемического синдрома.

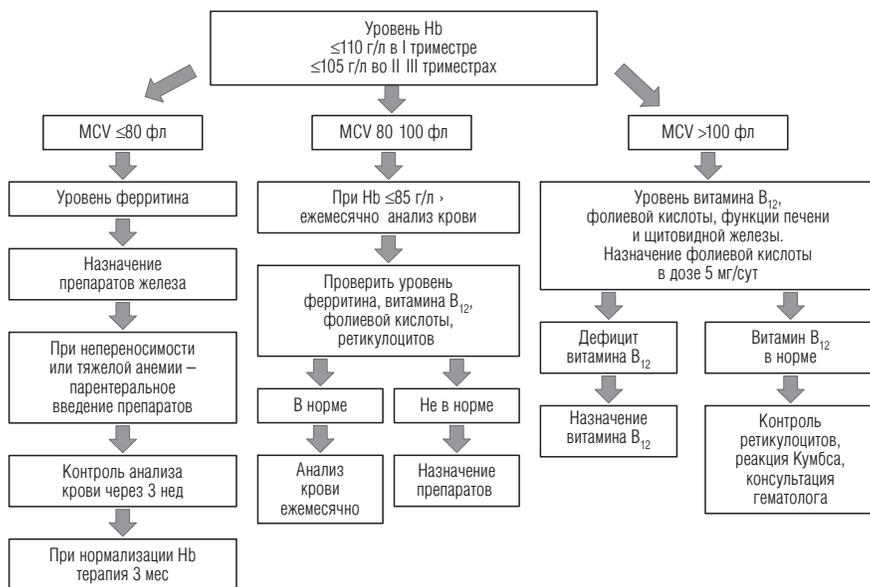


Рис. 4. Алгоритм ведения пациенток с анемическим синдромом. MCV — средний корпускулярный объем эритроцита; Hb — гемоглобин

Список литературы

1. Achebe M.M., Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate // *Blood*. 2017. Vol. 129. P. 940–949.
2. Al R.A., Unlubilgin E., Kandemir O. et al. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 1335–1340.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N. 95: anemia in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. P. 201–207. Reaffirmed 2017.
4. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia // *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 1502–1504.
5. Avni T., Bieber A., Grossman A. et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin. Proc.* 2015. Vol. 90. P. 12–23.
6. Bayoumeu F., Subiran-Buisset C., Baka N.E. et al. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186. P. 518–522.
7. Bencaiova G., von Mandach U., Zimmermann R. Iron prophylaxis in pregnancy: intravenous route versus oral route // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 144. P. 135–139.

8. Bernstein I.M., Ziegler W., Badger G.J. Plasma volume expansion in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97. P. 669–672.
9. Bhandal N., Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia // *BJOG.* 2006. Vol. 113. P. 1248–1252.
10. Brabin B.J., Hakimi M., Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality // *J. Nutr.* 2001. Vol. 131. P. 604S–614S.
11. Breymann C., Gliga F., Bejenariu C., Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008. Vol. 101. P. 67–73.
12. Breymann C., Milman N., Mezzacasa A. et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP) // *J. Perinat. Med.* 2016. Vol. 45. N. 4. P. 443–453.
13. Camaschella C. Iron-deficiency anemia // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1832–1843.
14. Carles G., Tobal N., Raynal P. et al. Doppler assessment of the fetal cerebral hemodynamic response to moderate or severe maternal anemia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 188. P. 794–799.
15. Cheschier N.; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion number 252, March 2001) // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003. Vol. 83. P. 123–133.
16. Christian P., Murray-Kolb L.E., Khattry S.K. et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal // *JAMA.* 2010. Vol. 304. P. 2716–2723.
17. Christoph P., Schuller C., Studer H. et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose // *J. Perinat. Med.* 2012. Vol. 40. P. 469–474.
18. Congdon E.L., Westerlund A., Algarin C.R. et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 160. P. 1027–1033.
19. De Haas S., Ghossein-Doha C., van Kuijk S.M. et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49. P. 177–187.
20. Drukker L., Hants Y., Farkash R. et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes // *Transfusion.* 2015. Vol. 55. P. 2799–2806.
21. Froessler B., Collingwood J., Hodyl N.A., Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy // *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014. Vol. 14. P. 115.
22. Guidelines for Prenatal Care, 8th ed., American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists, Elk Grove Village, IL and Washington DC 2017.
23. Haram K., Nilsen S.T., Ulvik R.J. Iron supplementation in pregnancy — evidence and controversies // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2001. Vol. 80. P. 683–688.
24. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy // *Oncologist.* 2007. Vol. 12. P. 231–242.

25. Hershko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia // *Blood*. 2014. Vol. 123. P. 326–333.
26. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/> (Accessed on October 03, 2017).
27. Iannotti L.L., Tielsch J.M., Black M.M., Black R.E. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. P. 1261–1276.
28. Institute of Medicine. Iron deficiency anemia: Recommended guidelines for the prevention, detection, and management among US children and women of childbearing age. <https://www.nap.edu/catalog/2251/iron-deficiency-anemia-recommended-guidelines-for-the-prevention-detection-and> (Accessed on November 22, 2017).
29. Khalafallah A., Dennis A., Bates J. et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy // *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 268. P. 286–295.
30. Maternal physiology. In: Williams Obstetrics, 24th ed.; Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. (eds), McGraw-Hill Education, 2014. 55 p.
31. McCann J.C., Ames B.N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 931–945.
32. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington R.A. et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia // *Transfusion*. 2014. Vol. 54. P. 306–315.
33. Reveiz L., Gyte G.M., Cuervo L.G., Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. CD003094.
34. Sifakis S., Pharmakides G. Anemia in pregnancy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 900. P. 125–136.
35. Stephansson O., Dickman P.W., Johansson A., Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth // *JAMA*. 2000. Vol. 284. P. 2611–2617.
36. Stoffel N.U., Cercamondi C.I., Brittenham G. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials // *Lancet Haematol.* 2017. Vol. 4. P. e524–e533.
37. Van Wyck D.B., Martens M.G., Seid M.H. et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 110. P. 267–278.
38. Wong L., Smith S., Gilstrap M. et al. Safety and efficacy of rapid (1.000 mg in 1 hr) intravenous iron dextran for treatment of maternal iron deficient anemia of pregnancy // *Am. J. Hematol.* 2016. Vol. 91. P. 590–593.
39. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
40. Wysowski D.K., Swartz L., Borders-Hemphill B.V. et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85. P. 650–654.

1.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Наследственная тромбофилия — это состояние, предрасполагающее к развитию венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), таких как тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии.

К наследственным тромбофилиям относятся мутация V фактора (мутация Лейдена), дефицит антитромбина III, протеина C и S и мутация протромбина G20210A. Их суммарная распространенность в европейской популяции не превышает 15% (табл. 8).

Таблица 8

Наследственные тромбофилии, увеличивающие риск венозных тромбоэмболических осложнений

Наследственная тромбофилия	Возможный дополнительный наследственный компонент	Дополнительные усиливающие факторы
Дефицит антитромбина	Повышение фактора VIII/VWF	Возраст старше 35 лет
Дефицит протеина C	Повышение фактора IX	Беременность
Дефицит протеина S	Повышение фактора XI	Комбинированные оральные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия
Мутация Лейдена (F5G1691A)	Повышение фибриногена	Ожирение
Мутация протромбина (F2G20210A, серповидноклеточная анемия, талассемия)	1. Повышение фактора XIII. 2. Гипергомоцистеинемия. 3. Гипофибринолиз	1. Курение. 2. Малоподвижный образ жизни. 3. Дегидратация, рвота. 4. Госпитализация. 5. Антифосфолипидный синдром. 6. Пороки сердца. 7. Воспалительные заболевания. 8. Хронические респираторные заболевания. 9. Нефротический синдром. 10. Злокачественные опухоли. 11. Миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). 12. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Другие полиморфизмы генов, в том числе регулирующие фолатный цикл, значительно не повышают риска развития ВТЭО. Однако гомозиготное носительство мутаций связанных с метаболизмом гомоцистеина (дефицит цистатион β -синтетазы и метилентетрагидрофолат редуктазы), приводящее к гипергомоцистеинемии, ассоциировано с риском и артериальных, и венозных тромбозов.

Физиологическая беременность всегда сопровождается развитием гиперкоагуляции и 10-кратным увеличением риска тромботических осложнений. ВТЭО осложняют 1 из 1000 беременностей, при этом у 20–50% пациенток выявляются наследственные тромбофилии. Риск тромботических осложнений значительно повышен в III триместре и после родов. В настоящее время отсутствуют данные о влиянии наследственных тромбофилий на риск развития артериальных тромбозов и связанных с ними инфарктом миокарда и инсультом.

На рис. 5, 6 изображены этапы реализации наружного и внутреннего путей гемостаза.

С точки зрения акушерских осложнений наследственные тромбофилии ассоциированы с привычным невынашиванием беременности, ранним развитием преэклампсии (до 34 нед беременности), задержкой роста и антенатальной гибелью плода, а также преждевременной отслойкой плаценты. Гомозиготное носительство мутации метилентетрагидрофолат редуктазы повышает риск развития преэклампсии,

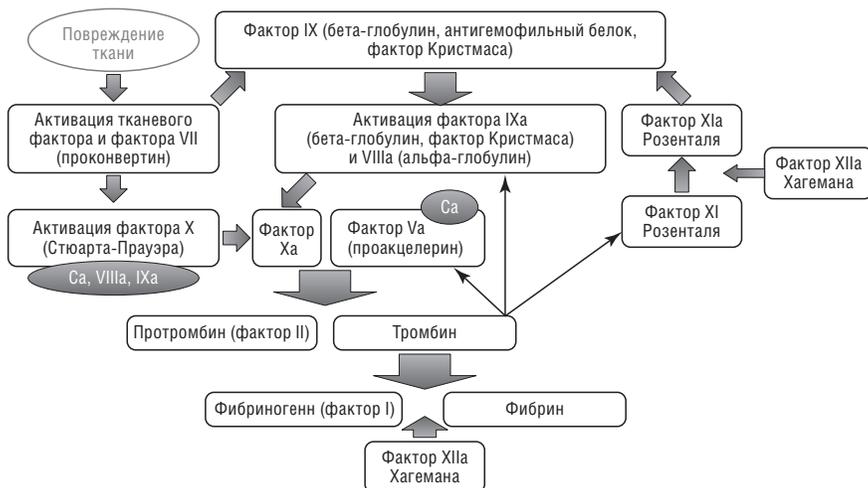


Рис. 5. Механизм свертывания крови

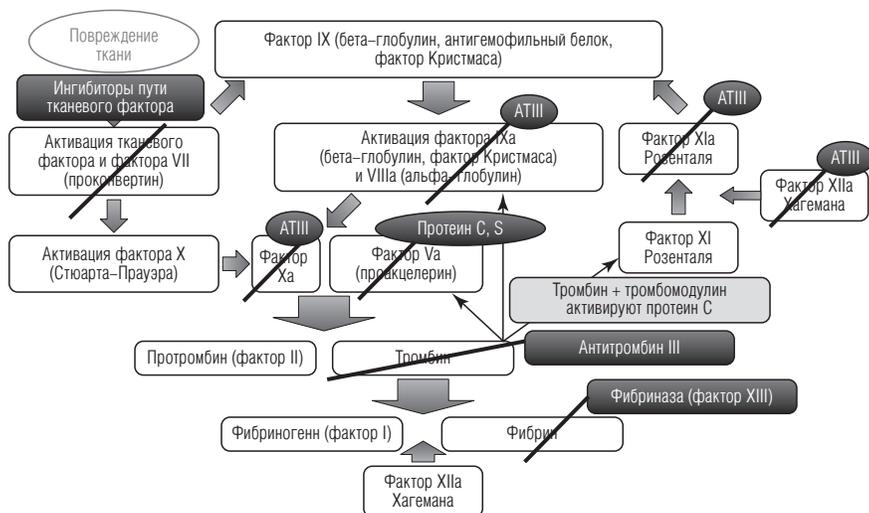


Рис. 6. Механизм антикоагулянтной активности. АТ — антитромбин

гестационной гипертензии, ЗРП и преждевременной отслойки и инфарктов плаценты, однако данный риск легко устраним путем назначения лечебных доз фолиевой кислоты на протяжении всего периода беременности.

ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА (АНТИТРОМБИНА III)

Антитромбин является ингибитором протеаз и синтезируется в печени. При его активации происходит подавление тромбина и факторов IXa, Xa, XIa, XIIa. Уровень антитромбина значительно снижается на фоне терапии гепарином, при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), заболеваниях печени и нефротическом синдроме.

В настоящее время описано 2 типа дефицита антитромбина.

1. Тип 1 — количественное снижение продукции нормального антитромбина с параллельным снижением его активности.

2. Тип 2 — образование аномального по структуре антитромбина в результате мутации в гене *SERPINC1*.

- Тип 2RS (reactive site) — в результате мутации повреждается реактивный центр фермента, что приводит к полной утрате способности ингибировать тромбин и фактор Xa.
- Тип 2HBS (heparin binding site) — при мутации повреждается способность антитромбина связывать и активироваться гликозамино-

гликанами, что приводит к утрате возможности подавлять активность тромбина и фактора Ха, но только при введении гепарина.

- Тип 2PE (pleiotropic) — представляет собой множество различных мелких мутаций, приводящих к снижению уровня и активности антитромбина в крови.

Риск ВТЭО значительно выше при первом типе дефицита антитромбина, а наличие гомозиготного носительства мутаций типа 1 и 2RS несовместимы с жизнью. Гетерозиготные мутации типа 2RS и 2PE практически не повышают риск развития ВТЭО, а гомозиготные мутации совместимы с жизнью.

ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА С

Протеин С — это витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируемый в печени. Его активация происходит под действием тромбина, связанного с тромбомодулином на эндотелии сосудов. Активированный протеин С инактивирует кофакторы VIII и Va и подавляет тромбиновый каскад.

Снижение концентрации протеина С отмечается на фоне дефицита витамина К, ДВС-синдрома, при заболеваниях печени и использовании варфарина. Беременность и уровень эстрогенов не влияют на концентрацию протеина С в сыворотке.

Распространенность наследственной тромбофилии, связанной с дефицитом протеина С, в популяции не превышает 0,3%, а у пациентов с тромботическими состояниями составляет 3%. Однако индивидуальный риск развития ВТЭО при наличии дефицита протеина С возрастает в 10–15 раз.

ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА S

Протеин S — это витамин К-зависимый гликопротеин, который синтезируется в печени и мегакариocyтах и является неферментным кофактором для протеина С в процессе инактивации им факторов VIIIa и Va. Кроме того, протеин S выполняет роль независимого антикоагулянта за счет активации ингибитора пути тканевого фактора. Продукция протеина S значительно ниже у женщин, прогрессивно снижается на фоне беременности, ДВС-синдрома, при заболеваниях печени, дефиците витамина К и применении варфарина.

Распространенность дефицита S в популяции не установлена. Имеются некоторые данные о двукратном увеличении риска развития ВТЭО на фоне его дефицита.

Дефицит продукции протеина S подразделяется на 3 типа:

- 1-й тип — снижение количества и активности протеина S;
- 2-й тип — снижение активности при нормальной продукции протеина S;
- 3-й тип — характеризуется нормальным общим, но сниженным уровнем свободного протеина S.

МУТАЦИЯ ФАКТОРА V (МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕНА)

Мутация Лейдена является наиболее распространенной наследственной тромбофилией, ее частота в европейской популяции достигает 2–15% и выявляется в 20–50% случаев первичного эпизода ВТЭО.

Фактор V является кофактором для цепи реакций тромбина, он активируется после расщепления факторами Ха или тромбином, а инактивируется протеином С.

При гетерозиготном носительстве мутации Лейдена риск тромботических осложнений возрастает в 3–8 раз, при гомозиготном носительстве — в 80 раз.

МУТАЦИЯ ПРОТРОМБИНА G20210A

Единичная замена нуклеотидов с гуанина на аденин в позиции 20210 в 3'-нетранслируемой области гена протромбина приводит к умеренному повышению риска ВТЭО. Распространенность данной мутации составляет около 2%, а среди пациентов с тромботическими состояниями она выявляется в 6% случаев. При гетерозиготном носительстве риск ВТЭО возрастает в 3 раза.

Мутация сопровождается увеличением плазменной концентрации протромбина на 30%, однако механизм, посредством которого это реализуется, пока неизвестен.

СКРИНИНГ НА ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Решение вопроса о проведении специфического обследования встает только при наличии у женщины данных о перенесенном венозном тромбозе. Прежде всего необходимо установить, был ли тромбоз спровоцирован (тяжелая травма, операция, ожог) или возник без провокации. В случае отсутствия факторов, которые могли привести к ожидаемым ВТЭО, проведение тестов на выявление маркеров генетических тромбофилий обязательно. Также если ВТЭО были спровоцированы применением КОК или перелетом, рекомендовано исключение дефи-

цита антитромбина, протеина С и S. В обязательном порядке должны быть обследованы на тромбофилии пациенты с первичным эпизодом венозных тромбозов или в случае наличия тромбозов у их родственников первой линии в возрасте до 50 лет.

Ретроспективное исследование, включившее 72 000 беременных, перенесших ВТЭО, доказало, что вероятность его развития составляет 1:2,8 при 1-м типе дефицита антитромбина, 1:42 при 2-м типе дефицита антитромбина, 1:113 при дефиците протеина С и 1:437 при наличии мутации Лейдена.

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

В ряде случаев бывает сложно принять решение о целесообразности применения антикоагулянтов с профилактической целью. В связи с этим были разработаны факторы риска, которые, наравне с информацией о наличии наследственных тромбофилий, позволяют дифференцированно подходить к ведению беременных (табл. 9).

Таблица 9

Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений

Состояния	
Перенесенный единичный эпизод ВТЭО	<ul style="list-style-type: none"> • Связанный с приемом КОК, менопаузальной гормональной терапией или беременностью. • Связанный с тромбофилией. • Неспровоцированный. • Спровоцированный травмой, операцией.
Тромбофилия	<p>Наследственные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефицит антитромбина; • дефицит протеина С; • дефицит протеина S; • мутация Лейдена; • мутация гена протромбина G 20210A. <p>Приобретенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антифосфолипидный синдром.
Заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротический синдром. • Заболевания сердца. • Серповидноклеточная анемия. • Злокачественные опухоли. • Системные заболевания. • Хронические воспалительные заболевания (хронический колит).

Окончание табл. 9

Состояния	
Другие состояния	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 35 лет. • Ожирение. • Паритет (более 3 родов). • Курение. • Варикозное расширение вен. • Параллелия. • Семейный анамнез по ВТЭО.
Акушерские состояния	
Аntenатальные	<ul style="list-style-type: none"> • Многоплодие. • Экстракорпоральное оплодотворение. • Преэклампсия.
Роды	<ul style="list-style-type: none"> • Кесарево сечение. • Слабость родовой деятельности. • Оперативные влагалищные роды.
Послеродовый период	<ul style="list-style-type: none"> • Послеродовое кровотечение более 1000 мл. • Переливание компонентов крови.
Другие события	
Ранние сроки беременности	<ul style="list-style-type: none"> • Ранний токсикоз тяжелого течения. • Синдром гиперстимуляции яичников.
На протяжении всей беременности	<ul style="list-style-type: none"> • Оперативные процедуры (послеродовая стерилизация, редукция эмбрионов, церкляж). • Длительная иммобилизация (симфизиопатия). • Дегидратация. • Системные инфекционные заболевания (пневмония, пиелонефрит, эндометрит). • Перелеты длительностью более 4 ч

Примечание. ВТЭО — венозные тромбозно-эмболические осложнения; КОК — комбинированные оральные контрацептивы.

Приобретенные ВТЭО развиваются на фоне АФС.

Клинические проявления АФС:

- венозные и/или артериальные тромбозы;
- привычное невынашивание беременности до 10 нед, 1 потеря беременности после 10 нед или преждевременные роды до 35 нед на фоне тяжелой преэклампсии и ЗРП.

Лабораторные проявления АФС:

- двукратное (интервал 12 нед) выявление волчаночного антикоагулянта или антикардиолипиновых АТ и/или АТ к β_2 -гликопротеину 1.

Для стратификации риска развития ВТЭО условно выделено подразделение пациенток на группы высокого, умеренного и низкого риска (рис. 7).

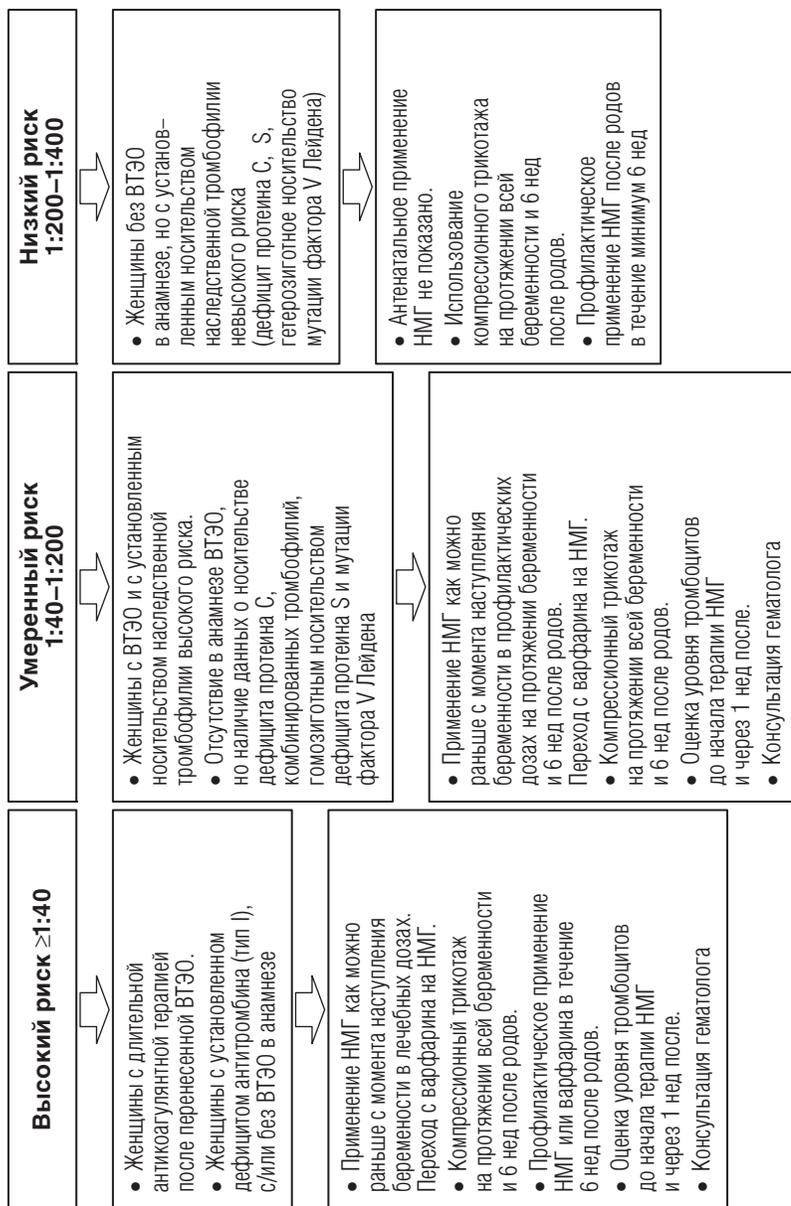


Рис. 7. Стратификация риска венозных тромбозов с наследственными тромбофилиями. ВТЭО — венозные тромбозы; НМГ — низкомолекулярные гепарины