

УДК 618.3-06

## ВЛИЯНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ

Рудзевич А.Ю.<sup>1</sup>, Кукарская И.И.<sup>1</sup>, Фильгус Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, e-mail: obst\_med@mail.ru

В статье даны результаты основных исследований и систематических обзоров, позволяющих судить об эффективности выявления врожденных тромбофилий и применении гепаринов для профилактики связанных с тромбофилиями осложнений. Современное акушерство не обладает достаточными доказательствами эффективности коррекции гемостаза при тромбофилиях. Существует уверенность в необходимости обследования на тромбофилии и применения гепаринов при наличии факторов риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), однако следует учитывать только клинически значимые состояния, которые встречаются нечасто. Аргументация необходимости выявления наследственных тромбофилий для профилактики других осложнений беременности слабая или отсутствует вовсе. Существует потребность в проведении новых и более качественных рандомизированных исследований о влиянии тромбофилии на беременность и возможности применения антикоагулянтов и антиагрегантов. До появления результатов таких исследований обследование на наличие наследственных тромбофилий с целью профилактики ранних и поздних осложнений беременности должно быть очень сдержанным. Группы, в которых возможно обсуждать целесообразность выявления тромбофилии, по-видимому, составляют женщины с привычным невынашиванием, с осложнениями плацентарного характера (задержка внутриутробного роста, антенатальная гибель плода, преэклампсия). Обследования в таких группах на наличие врожденных тромбофилий и профилактика осложнений, возможно, носят больше психологический характер, чем клиническое значение. Обследования на тромбофилии не должны включать обследование на мутации нарушения фолатного цикла, которые встречаются часто и в настоящее время не подтверждают свое клиническое значение.

Ключевые слова: тромбофилия, беременность, гепарин, НМГ, гепарин при беременности, тромбофилия у беременных.

## THROMBOPHILIA AND ITS IMPACT ON PREGNANCY, PREVENTING COMPLICATIONS

Rudzevich A.Yu.<sup>1</sup>, Kukarskaya I.I.<sup>1</sup>, Filgus T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: obst\_med@mail.ru

In the article, the results of the main studies and systematic reviews allow one to assess the effectiveness of the detection of inherited thrombophilia and the use of heparins for the prevention of complications associated with thrombophilia. Modern obstetrics does not have sufficient evidence of the effectiveness of correction of hemostasis in thrombophilia. There is confidence in the need for investigations for thrombophilia and the use of heparins in the presence of risk factors for venous thromboembolism, but only clinically relevant conditions that occur infrequently should be considered. Argumentation of the need to identify hereditary thrombophilia for the prevention of other complications of pregnancy is weak or absent altogether. There is a need for new and better, more randomized studies on the effect of thrombophilia on pregnancy and the possibility of using anticoagulants and antiaggregants. Until the results of such studies, a test for hereditary thrombophilia in order to prevent early and late complications of pregnancy should be very restrained. Groups in which it is possible to discuss the feasibility of identifying thrombophilia are apparently women with habitual miscarriage, possibly with multiple placental complications (intrauterine growth retardation, antenatal fetal death, preeclampsia). Examinations in such groups for congenital thrombophilia and prevention of complications may be more psychological than clinical significance. Thrombophilic examinations should not include examination for mutations of folate cycle disorders that occur frequently and do not confirm their clinical significance.

Keywords: thrombophilia, pregnancy, heparin, LMWH, heparin in pregnancy, thrombophilia in pregnant women.

Общеизвестно, что беременность и послеродовой период связаны с повышенным риском

венозной тромбоземболии (ВТЭ). Беременные женщины имеют примерно 5-кратный повышенный риск ВТЭ по сравнению с небеременными женщинами, а в послеродовом периоде риск ВТЭ увеличивается (до  $\geq 20$  раз). Опасный период развития ВТЭ продолжается примерно до 12 недель после родов. Материнская смертность, связанная с ВТЭ, составляет около 10% от всей материнской смертности в развитых странах [1].

Существуют свидетельства снижения частоты тромботических осложнений беременности при назначении гепаринов отдельно или совместно с аспирином в группах риска. Наличие врожденных или приобретенных тромбофилий является важной составляющей оценки такого риска. Показание к обследованию на наличие тромбофилии и схема ведения таких пациентов изложены в протоколе РОАГ [2], который применяется повсеместно. Назначения гепаринов согласно общепринятой в акушерстве стратегии, например в протоколах РОАГ [2], RCOG [3] и ACOG [4], происходят далеко не во всех случаях выявления наследственной тромбофилии, а обследование на тромбофилию необходимо проводить только у женщин, имеющих показания. В то же время существует мнение, что применение гепаринов должно быть расширено для беременных с наличием врожденной тромбофилии для профилактики других осложнений беременности, не связанных с ВТЭ. К таким осложнениям можно отнести: привычное невынашивание, преэклампсию, отслойку нормально расположенной плаценты, задержку внутриутробного роста плода. В этой статье изложены материалы, демонстрирующие эффективность или неэффективность применения гепаринов и антиагрегантов для предотвращения таких осложнений.

### **Распространенность тромбофилий и их вклад в риск развития ВТЭ**

Клинически значимые тромбофилии в зависимости от сопряженного с ними риска ВТЭ распределены по двум группам: группа тромбофилий высокого риска (таблица 1) и группа низкого риска (таблица 2). Мы также указываем на распространённость указанной тромбофилии в европейской популяции и риск развития ВТЭ.

Таблица 1

Распространенность и уровень тромботического риска у беременных при врожденных тромбофилиях высокого риска (по материалам обзора Medscape) [5]

	Распространенность в европейской популяции	Тромботический риск	Тромботический риск при отягощенном анамнезе
Гомозиготный фактор V Лейден	0,25%	1,5%	17%
Гомозиготная	0,06%	2,8%	17%

мутация протромбина G20210A			
Сочетание гетерозиготной мутации F5 Leiden с протромбиновой мутацией	*	4-5%	*
Дефицит антитромбина - III	1/2500	3-7%	40%

Таблица 2

Распространенность и уровень тромботического риска у беременных при врожденных тромбофилиях низкого риска (по материалам обзора Medscape) [5]

	Распространенность в европейской популяции	Тромботический риск	Тромботический риск при отягощенном анамнезе
Гетерозиготный фактор V Лейден	5%	0,3%	10%
Гетерозиготная протромбиновая мутация G20210A	2-3%	Менее 0,5%	10%
Дефицит белка S	0,03-0,13%.	0,1%	6-7%
Дефицит белка C	0,2-0,3%	0,1-0,8%	2-7%

Тактика назначения гепарина при тромбофилиях изложена в протоколе РОАГ, отметим лишь, что исследования на тромбофилии должны быть ограничены: выявлением мутации Лейдена, мутации протромбина и выявлением дефицита протеинов C и S, антитромбина-3 (АТ-3). При отсутствии отягощенного анамнеза только тромбофилии высокого риска являются показанием для назначения гепарина беременным [2-4]. Не имеет значения выявление других тромбофилий, в том числе и мутации фолатного цикла [6-8].

Опубликованный в 2017 г. обновленный систематический обзор 36 исследований (влияния установленной тромбофилии без предшествующей ВТЭ) [9] подтвердил повышенный риск ВТЭ у беременных с тромбофилией из группы высокого риска, в исследовании также сделаны выводы о более значительном влиянии дефицита протеина C и S на риск ВТЭ, чем предполагалось ранее, возможно, что в дальнейшем это может повлиять на последующие клинические протоколы.

### **Влияние тромбофилии на ранние осложнения беременности**

Многие акушеры-гинекологи как одну из причин привычного невынашивания

беременности расценивают наличие врожденной тромбофилии. Понятие спонтанного и рецидивирующего выкидыша необходимо разделять, первый обычно не связан со здоровьем женщины, он завершает 10-20% диагностируемых беременностей, случается у 25% семейных пар. [10]. При обследовании женщин с привычным невынашиванием многими экспертами принято рекомендовать обследование на наличие врожденной тромбофилии, на эту позицию указывают результаты некоторых систематических обзоров.

Метаанализ 31 ретроспективного исследования показал [11], что существует связь между унаследованными тромбофилиями и прерыванием беременности. По данным метаанализа, врожденная тромбофилия имеет большую связь с прерыванием беременности на поздних сроках, чем на ранних. Была найдена зависимость между потерей беременности и мутацией Лейдена, мутацией протромбина, дефицитом протеина S. Метаанализ не нашел связи между потерей беременности и дефицитом протеина C, АТ-3, и мутацией метилентетрагидрофолата (MTHFR). Возможное отсутствие связи между дефицитом протеина C и АТ-3 авторы связывают с малым числом наблюдений этих двух редких мутаций в анализируемых исследованиях.

В обзоре 79 исследований и метаанализов, опубликованных Robertson et al. в 2005 году, сделан вывод о том, что гетерозиготный фактор V Leiden и протромбиновые мутации могут быть связаны с примерно двукратным риском выкидыша, IUFD, преэклампсии и 4-8-кратным риском отслойки плаценты [8].

### **Влияние тромбофилии на поздние осложнения беременности**

При проведении оценки поздних осложнений беременности большинство систематических обзоров столкнулись с проблемой различных классификаций преэклампсии, а также различных норм для оценки веса и биометрических показателей новорожденного при диагностике ограниченного роста плода.

В большом датском национальном когортном исследовании проведена оценка влияния мутации Leiden, мутации протромбина, MTHFR и C677T на развитие осложнений [12]. Оценка 2032 случаев тромбофилии против 1851 случая контроля выявила, что мутация Лейдена увеличивала риск осложнений, по данным комбинированного результата (OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8), увеличивала риск тяжелой преэклампсии (OR 1,6, 95% CI 1.1-2.4) и ограничения роста плода (OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8). Мутация протромбина G20210A не была связана с каким-либо неблагоприятным исходом, а MTHFR C677T ассоциировалась с небольшим повышением риска тяжелой преэклампсии (OR 1,3 95% CI 1.1-1.6). Метаанализ показал, что фактор Leiden связан с повышенным риском позднего выкидыша и четырехкратным увеличением риска потери во втором и третьем триместре [8]. Однако из-за ограниченного количества данных в рамках

систематического обзора результаты беременности как для гомозиготных, так и гетерозиготных мутаций Лейдена были проанализированы как одна группа. Еще одно большое проспективное когортное исследование и последующий обновленный метаанализ демонстрировали, что мутации Лейдена или протромбина не связаны с неблагоприятными результатами беременности, кроме слабой связи между фактором Лейдена и потерей беременности [13], повторяя результаты анализа проведенного 4 годами ранее [14]. Другие унаследованные тромбофилии, связанные с мертворождением, включают дефицит антитромбина-III (OR 5,2, 95% ДИ 1,5-18,1), дефицит белка C (OR 2,3, 95% ДИ 0,6-8,3) и дефицит белка S (OR 3,3, 95% ДИ 1,0-11,3) [15].

### **Эффективность гепаринов при наследуемых тромбофилиях для профилактики не связанных с ВТЭ осложнений**

На фоне публикации результатов некоторых исследований, демонстрирующих связь между тромбофилиями (врожденными или приобретенными) и невынашиванием, стала популярна теория о применении гепарина, отдельно или в сочетании с аспирином, для лечения женщин с привычным невынашиванием. Предлагалось применять лечение только на основании наличия привычного невынашивания без подтверждения наличия тромбофилии. Для оценки эффективности такого лечения было запущено несколько РКИ. Публикация четырех хорошо проведенных рандомизированных контролируемых испытаний: в Великобритании [16], Нидерландах [17], Финляндии [18] и Канаде [19] предоставила ценные новые данные. По результатам этих исследований в 2011 году Британское Королевское общество акушеров-гинекологов выпускает отдельный протокол, в котором признает неэффективность подобного подхода [20], данный протокол был оставлен без изменения в 2015 г., и до настоящего времени акушеры не могут продемонстрировать качественные данные, оправдывающее обратное.

Если экстраполироваться от необходимости применения гепаринов у женщин с высоким риском ВТЭ и беременных с антифосфолипидным синдромом, то в настоящее время не накоплено достаточных доказательств необходимости применения гепаринов у женщин с наследуемыми тромбофилиями. Данные, полученные в исследованиях, остаются противоречивы.

В 2010 году было приостановлено РКИ [21] с участием 135 женщин, предыдущая беременность которых осложнилась преэклампсией, HELLP, внутриутробной гибелью плода, ограничением роста плода или отслойкой нормально расположенной плаценты. В исследовании не подтвердился эффект НМГ для профилактики рецидива осложнений в следующую беременность.

В РКИ [22] с участием 139 беременных, имеющих предшествующее родоразрешение до 34 недель, связанное с задержкой роста плода и/или гипертензивными нарушениями, оценивалась эффективность НМГ и аспирина, применяемых со срока менее 12 нед. Исследование продемонстрировало снижение на 8,7% риска родоразрешения до 34 недель.

Схожее РКИ [23] оценивало действие эноксапарина у 112 женщин в дополнение к аспирину, против 112 беременных в группе контроля, получающих один аспирин. Все эти женщины имели ранее тяжелую преэклампсию, но не имели антифосфолипидного синдрома. Часть из них, 12-16% в обеих группах, имели наследственную тромбофилию. В исследовании показано статистически значимое снижение риска развития преэклампсии.

Другое исследование с участием 292 беременных, имеющих в предыдущей беременности преэклампсию, плацентарные нарушения или тромбофилию, не выявило эффекта от применения НМГ [24].

Следующие два наиболее крупных систематических обзора, видимо, представляют наиболее достоверные данные об эффективности применения гепарина. Обзор Rodger с соавторами и Skeith L. с соавторами дают оценку двум популярным моделям: лечение на основании анамнеза и лечение на основании анамнеза при лабораторном подтверждении тромбофилии.

Метаанализ Rodger с соавторами в 2016 году [25] в очередной раз не нашел подтверждения эффективности назначения гепарина женщинам, в анамнезе которых были осложнения, связанные с плацентой или привычное невынашивание. В данном метаанализе авторы проводили запрос и обработку 963 отдельных пациентов, которые входили в обобщаемые РКИ.

Метаанализ восьми исследований, опубликованный в 2016 году, включающий 483 пациента с унаследованными тромбофилиями и привычным невынашиванием, не показал никакой пользы низкомолекулярных гепаринов в предотвращении невынашивания беременности [26]. Это наиболее крупный метаанализ, в который включены только те исследования, где гепарины назначались не только на основании анамнеза, но и при наличии подтвержденной тромбофилии.

### **Другие тромбофилии, значение которых неизвестно**

**Мутации MTHFR** (метилентетрагидрофолатредуктазы) являются распространенной причиной повышенного уровня гомоцистеина, который ранее был идентифицирован как фактор риска для ВТЭ; однако последние данные указывают, что это слабый фактор риска. [6]. Гомозиготность полиморфизма С677Т присутствует у 8-16% в европейской популяции,

тогда как гомозиготность для полиморфизма A1298C присутствует в 4-6% европейской популяции [27] [28]. Эти мутации не показали увеличения риска ВТЭ [7].

Большой метаанализ не показал никакой связи между мутациями MTHFR и гипергомоцистеинемией и ВТЭ во время беременности [8]. В этом метаанализе мутация MTHFR не демонстрировала влияние ни на спонтанный выкидыш, ни на риск привычного невынашивания. Поддерживается позиция отказа от определения мутации гена PAI-1 и определения дефицита протеина Z и APO-E. [5] В настоящее время не существует убедительных данных, доказывающих необходимость их определения. Введение новых обследований может быть обосновано только результатами качественных клинических исследований, представленных медицинскому сообществу, но не теоретическими обоснованиями. Аналогичную позицию занимает большинство профессиональных ассоциаций, например RCOG, 2017 ACOG [4; 29]. В настоящее время большинство акушеров-гинекологов в мире не практикуют обследования на тромбофилии, кроме F2, F5, протеин C и S и АТ-III. Этой позиции соответствует и протокол РОАГ [2]

### **Выводы**

Существует уверенность в необходимости обследования на тромбофилии и применения гепаринов при наличии факторов риска развития ВТЭ, однако следует учитывать только клинически значимые состояния, которые встречаются нечасто. Аргументация необходимости выявления наследственных тромбофилий для профилактики других осложнений беременности слабая или отсутствует вовсе. Существует потребность в проведении более качественных, чем имеющиеся в настоящее время, рандомизированных исследований, до появления результатов которых обследование на наличие наследственных тромбофилий с целью профилактики ранних и поздних осложнений беременности должно быть очень сдержанным. Группы, в которых возможно обсуждать целесообразность таких обследований, по-видимому, составляют женщины с привычным невынашиванием, с осложнениями в анамнезе плацентарного характера (задержка внутриутробного роста, антенатальная гибель плода, преэклампсия). Обследования в таких группах на наличие врожденных тромбофилий и профилактика осложнений, возможно, носят больше психологический характер, чем клиническое значение. Обследования на тромбофилии не должны включать обследование на мутации нарушения фолатного цикла, которые встречаются часто.

## Список литературы

1. Marshall A.L. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy, *Postgraduate Medicine*. 2015. 126:7, 25-34, DOI: 10.3810/pgm.2014.11.2830.
2. Сухих Г.Т., Филиппова О.С., Белокриницкая Т.Е. и др. Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). – РОАГ, 2014. - 32 с.
3. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, the Acute Management of (Green-top Guideline No. 37b). – RCOG, 2015. – 32 p.
4. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 124. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011.
5. Springel E.H. Thrombophilias in Pregnancy. *Medscape* <https://emedicine.medscape.com/article/2056429-overview#showall> Updated: 2016. May 12. 118(3):730-40. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182310c6f.
6. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005. Feb. 3(2):292-9.
7. McColl M.D., Ellison J., Reid F. et al. Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG*. 2000. Apr. 107(4):565-9.
8. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006. Jan. 132(2):171-96.
9. Croles F. Nanne et al. Pregnancy, Thrombophilia, and the Risk of a First Venous Thrombosis: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *The BMJ* 359. (2017): j4452. PMC. Web. 26 Apr. 2018.
10. Simcox E.L., Ormesher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and Pregnancy Complications *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Dec. 16(12): 28418–28428.
11. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003. 361:901–8.
12. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2012. 10:1320–1325. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x.
13. Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia



- (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014. 384:1673–1683. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
14. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010. 7(6): e1000292.
  15. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996. 348:913–916. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04125-6.
  16. Clark P., Walker I.D., Langhorne P. et al. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) Collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicentre randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010. 115(21): 4162–4167.
  17. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A.M. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010. 362(17): 1586–1596.
  18. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. 2011. 105:205–301.
  19. Laskin C.A., Spitzer K.A., Clark C.A. et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol*. 2009. 36:279–87.
  20. The Use of Antithrombotics in the Prevention of Recurrent Pregnancy Loss. Scientific Impact Paper. 2011. No. 26 June. RCOG, 2011. 7 p.
  21. Martinelli I., Ruggenenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012. 119: 3269–3275.
  22. De Vries J.I., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUIT-RCT. *J. Thromb. Haemost*. 2012.10:64–72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
  23. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb. Haemost*. 2011;106:1053–1061. doi: 10.1160/TH11-05-0340.
  24. Rodger M.A., Walker M.C., Smith G.N. et al. Is thrombophilia associated with placenta-

mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2014. Apr. 12(4):469-78. doi: 10.1111/jth.12509.

25. Rodger M.A., Gris J.C.2, de Vries J.I.P.3 et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016. Nov 26. 388(10060):2629-2641. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4. Epub 2016 Oct 6.

26. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016. 127(13):1650–1655.

27. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999. Jan 7. 340(1):9-13.

28. Peng F., Labelle L.A., Rainey B.J., Tsongalis G.J. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med.* 2001. Nov. 8(5):509-11.

29. RCOG, 2017 Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top GuidelineNo. 17) - RCOG, 2011. Last update 2017. 18 p.