

УДК 618.3-06	UDC 618.3-06
ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТКИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ АНТИТРОМБИНА III	EXPERIENCE IN MANAGING PREGNANCY, DELIVERY AND THE POSTPARTUM PERIOD IN A PATIENT WITH HEREDITARY ANTITHROMBIN III DEFICIENCY
Шаповалова Ольга Александровна – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Shapovalova Olga Alexandrovna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Ахиджак Ася Нуховна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Akhidzhak Asya Nukhovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Юсупова Заира Садагаджиевна – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Yusupova Zaira Sadagadzhievna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Тлехурай Анна Анатольевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Tlekhurai Anna Anatolyevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Солнцева Алина Витальевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Solntseva Alina Vitalievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Гаряева Татьяна Хайдаровна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Garyaeva Tatiana Khaidarovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Баликян Эльза Арменовна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Balikyán Elsa Armenovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Мещерякова Анна Юрьевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Meshcheryakova Anna Yurievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Перов Владимир Юрьевич – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Perov Vladimir Yur'yevich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Плетникова Светлана Юрьевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Pletnikova Svetlana Yurievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Макаренко Галина Владимировна <i>ГБУЗ «Родильный дом города Краснодара» министерства здравоохранения Краснодарского края, женская консультация № 4</i>	Makarenko Galina Vladimirovna <i>SBIHC «Maternity Hospital of the City of Krasnodar», Krasnodar</i>
Казанчи Фатима Байзетовна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Kazanchi Fatima Bayzetovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>

<p>Актуальность проблемы венозных тромбозов и тромбоемболий в практическом здравоохранении обусловлена их значимостью как осложнения, которое может стать непосредственной причиной смерти. Высокая заболеваемость венозными тромбозами отмечается у пациентов с ожирением, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, разными формами сахарного диабета. Факторами риска являются возраст старше 30 лет, гиподинамичный образ жизни, курение, беременность. Физиологическая гиперкоагуляция во время беременности создает риски развития тромбоемболических осложнений. Особое внимание заслуживают беременные с наследственными формами дефектов системы гемостаза ввиду осложненного течения беременности и развития критических осложнений (антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые формы гестоза, эмболии околоплодными водами).</p> <p>Дефицит антитромбина III является тромбофилией высокого риска и редким заболеванием. Беременность и послеродовой период – предрасполагающие факторы риска тромбоемболических осложнений, обусловленных повышением активности факторов свертывания крови, снижением уровня естественных антикоагулянтов, нарушением венозного оттока крови в нижних конечностях и от органов малого таза в результате сдавления вен беременной маткой, снижением тонуса венозной стенки и вазодилатации.</p> <p>В статье описан успешный случай ведения и родоразрешения пациентки с дефицитом антитромбина III. Патогенетически обоснованная терапия беременной с дефектом системы гемостаза (дефицит антитромбина III) позволила сохранить и пролонгировать беременность, минимизировать развитие тромбоемболических осложнений и предотвратить возникновение критических акушерских заболеваний.</p>	<p>The actuality of venous thrombosis and thromboembolism problem in practical healthcare is due to complication that can become a direct cause of death. A high incidence of venous thrombosis is observed in patients with obesity, concomitant cardiovascular pathology, and various forms of diabetes mellitus. Risk factors are age over 30 years, hypodynamism, smoking, pregnancy.</p> <p>Physiological hypercoagulation during pregnancy creates risks of thromboembolic complications. Pregnant women with hereditary forms of defects in the hemostatic system deserve special attention due to the complicated course of pregnancy and the development of critical complications (antenatal fetal death, premature abruption of a normally located placenta, severe forms of gestosis, amniotic fluid embolism).</p> <p>Antithrombin III deficiency is a high-risk thrombophilia and a rare disease. Pregnancy and the postpartum period are predisposing risk factors for thromboembolic complications caused by increased activity of blood coagulation factors, decreased levels of natural anticoagulants, impaired venous outflow of blood in the lower extremities and from the pelvic organs as a result of compression of the veins by the pregnant uterus, decreased tone of the venous wall and vasodilation.</p> <p>The article describes a successful case of management and delivery of a patient with antithrombin III deficiency. Pathogenetically based therapy for a pregnant woman with a defect in the hemostatic system (antithrombin III deficiency) made it possible to maintain and prolong pregnancy, minimize the development of thromboembolic complications and prevent the occurrence of critical obstetric diseases.</p>
<p>Ключевые слова: БЕРЕМЕННОСТЬ, СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА, ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III, ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЭМБОЛИЗМ, РОДОРАЗРЕШЕНИЕ</p>	<p>Key words: PREGNANCY, HEMOSTATIC SYSTEM, ANTITHROMBIN III DEFICIENCY, VENOUS THROMBOEMBOLISM, DELIVERY</p>

ВВЕДЕНИЕ

Тромбофилия – это общий термин, используемый для обозначения нескольких приобретенных или наследственных состояний, которые указывают на более высокий риск венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) у пациента [1].

В настоящее время большое внимание уделяют анализу факторов риска, методов диагностики, профилактике ВТЭ, разработке рекомендаций по лечению тромбоэмболических осложнений. Факторами риска, предрасполагающими к развитию ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде, являются: возраст женщины, большое количество родов в анамнезе, избыточная масса тела и родоразрешение путем кесарева сечения.

Беременность – состояние, при котором риск венозных тромбозов увеличивается в шесть раз. Оно связано с тенденцией к стазу в результате гормональных и механических причин, а также состоянием физиологической гиперкоагуляции вследствие повышения уровня факторов свертывания крови. При беременности развивается гиперфибриногенемия, происходят повышение уровня факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, угнетение фибринолиза и уменьшение активности антикоагулянтной системы (развитие резистентности к активированному протеину С, снижение уровня протеина S). Такие изменения в системе гемостаза защищают организм матери от кровопотери при родах. При осложненном течении беременности адаптивное значение этого процесса утрачивается, что приводит к нарушению баланса в системе гемостаза, развитию прокоагулянтного состояния и, как следствие, системной эндотелиальной дисфункции, а также системного воспаления. Универсальные механизмы составляют основу патогенеза многих акушерских осложнений, включая тромбоэмболические.

Важнейшая роль в возникновении тромбоэмболических осложнений принадлежит приобретенным и генетически обусловленным тромбофилиям.

Группу высокого риска по развитию тромбозов составляют беременные с отягощенным тромботическим анамнезом. Однако впервые тромботический эпизод может манифестировать во время беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция приводит к декомпенсации существовавших бессимптомно дефектов системы гемостаза. Наибольший риск тромботических осложнений связан с дефицитом антитромбина III (АТ III).

Впервые врожденные нарушения тромбообразования заинтересовали исследователей в 1965 г., когда появилось описание норвежской семьи, три поколения которой страдали различными проявлениями тромботической болезни, у них выявлена недостаточность антитромбина III (О. Egeberg, 1965). Большинство пациентов с наследственным дефицитом АТ III являются гетерозиготами, хотя отмечены редкие случаи гомозиготного дефицита. Антитромбин III (АТ III) – важный ингибитор тромбина и некоторых коагуляционных энзимов, циркулирует в плазме в относительно высоких концентрациях (2–3 ммоль/л) и ингибирует факторы IXa, Xa и a-тромбин через комплекс с биополимерным протеингликаном гепаринсульфатом. Сформированный комплекс быстро удаляют из кровотока через печеночный рецептор-опосредованный путь, в котором задействованы LPR-рецепторы и рецепторы серпин-энзимного комплекса.

Дефицит антитромбина III (АТ III) является одним из видов генетической тромбофилии высокого риска и редким заболеванием. Выделяют наследственный (вследствие врожденного дефекта) и приобретенный дефицит АТ III (сниженная продукция при болезнях печени, ускоренное потребление, почечные потери при нефротическом синдроме). Во время беременности часто встречается впервые выявленный наследственный дефицит АТ III. Возникают такие патологии, как привычное невынашивание или реализуются венозные тромботические события. Беременным женщинам

с АТ III-дефицитом рекомендуется тщательная оценка риска ВТЭ, включающая степень и тип АТ III-дефицита, генетические мутации, личный и семейный анамнез, а также дополнительные факторы риска, существовавшие ранее или связанные с беременностью. Из-за отсутствия адекватных материалов исследований существует ограниченное количество рекомендаций по лечению дефицита АТ III при беременности, включая необходимость профилактической антикоагуляции, соответствующую дозу низкомолекулярного гепарина (НМГ) и роль заместителей АТ III [2].

Врожденный дефицит АТ III является редким аутосомно-доминантным расстройством, с которым связаны рецидивирующие венозные тромбозы и легочная эмболия. Заболеваемость дефицитом АТ III в общей популяции колеблется от 1:50 до 1:5000. Ген, кодирующий АТ III, состоит из 7 экзонов и 6 интронов и локализован на 1-й хромосоме. АТ III синтезируется в печени в форме предшественника, состоящего из сигнального пептида (32 аминокислоты гидрофобного остатка) и полипептида зрелой формы.

Согласно классификации З. С. Баркагана, могут быть выделены следующие формы дефицита АТ III:

- крайне тяжелая (уровень ниже 5 %);
- тяжелая (менее 40 %);
- пограничная (в пределах 41–65 %);
- потенциальная (в пределах 66–80 %).

Выявлены два основных вида наследуемого дефицита АТ III: I вид – пониженный синтез нормального ингибитора протеаз (т. е. количественное и качественное его уменьшение); II вид – при достаточном синтезе АТ III снижена его биологическая активность. Клиническим проявлением дефицита АТ III является формирование тромбозов, возникающих при травмах, беременности, после операций, внутривенных инъекций, при иммобилизации конечностей и гипокинезии, а также приеме противозачаточных препаратов.

Тромбозы часто возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофemorальном сегменте, редки случаи тромбозов мезентериальных, полых, почечных вен и сетчатки глаза [4]. При дефиците АТ III описаны также церебральный венозный тромбоз и синдром Бадда – Киари. Характерным его проявлением являются рецидивирующие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). При дефекте гемостаза риск ВТЭ у беременных при отсутствии лечения составляет 50 %.

Женщины с дефицитом антитромбина имеют высокий риск развития тромбофилии и тромбоза, связанных с беременностью, особенно у пациентов старше 35 лет [5].

Беременность и послеродовой период являются наиболее распространенными факторами риска тромбоэмболических осложнений у женщин. У беременных риск ВТЭ в пять раз выше, чем у небеременных [6]. Риск наиболее высок в первые недели после родов и остается повышенным в течение 12 нед после родов [7].

Дефицит АТ III в сочетании с беременностью вызывают осложнения, протекающие с острой и подострой формами синдрома ДВС: тяжелые формы гестоза, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, септический шок, эмболия околоплодными водами. Даже физиологически протекающий гестационный процесс сопровождается усиленным потреблением АТ III, что снижает его уровень до 70–80 % от нормы. Следовательно, беременные с дефицитом АТ III входят в группу риска по развитию критических акушерских осложнений, что подтверждает значимость скринингового обследования уровня АТ III.

Для лабораторной оценки дефицита АТ III используют иммунологические тесты для определения общего уровня антитромбина III и функциональные тесты с применением хромогенных субстратов с гепарином и без него. Предпочтительны тесты с использованием фактора Ха. Это позволяет

оценить функцию как активного серпинового центра, так и гепарин-связывающего участка.

У пациенток с врожденным или приобретенным дефицитом уровня антитромбина (менее 70 %) во время беременности назначают терапевтические дозы НМГ с применением препарата антитромбин III для коррекции его уровня непосредственно перед прерыванием беременности, родоразрешением и в послеродовом периоде [8].

Патогенетически оправданной считается терапия концентратом АТ III. Его необходимо применять при тромботических осложнениях во время беременности, рефрактерных тромбозах и оперативных вмешательствах у пациентов с дефицитом АТ III.

Женщинам с предшествующими венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО), связанными с дефицитом антитромбина, проводят контроль и коррекцию уровня АТ III с последующим назначением тромбопрофилактики НМГ антенатально и на протяжении 6 нед после родов или до возобновления пероральной антикоагулянтной терапии после родов [9, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 33 года, одна беременность, одни предстоящие роды.

Анамнез жизни

Родилась в 31 нед беременности на фоне перенесенного ОРВИ матери, весом 1100 г. В детстве росла и развивалась согласно возрасту, соматических заболеваний выявлено не было. В возрасте 24 лет (после смерти отца в 53 года от тромбоэмболии легочной артерии) перенесла венозный ишемический инсульт на фоне тромбоза вены Галена (ВГ) и прямого синуса с формированием обширных инфарктов мозга в области базальных ядер, таламуса, ножки мозга и гиппокампа в июне 2015 г. По линии отца у дедушки был диагностирован тромбофлебит.

Течение беременности

Первый триместр

С момента установления факта беременности пациентка была проконсультирована гематологом по месту жительства. В связи с тромбофилией высокого риска назначена терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) (эноксапарин натрия – 0,4 мл/сут).

Проходила генотипирование от 24.06.23: Полиморфизм F2, F5, F7, F13, ITGB3, PAI-I, PAI-II, SERPINT1 не обнаружен. Выявлен полиморфизм FBG, ITGA2 (гетерозиготы). На фоне приема НМГ в сроке беременности 7–8 нед верифицирован илеофemorальный тромбоз слева от 10.07.2023. Пациентка находилась на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики.

В ходе дообследования пациентки был выявлен дефицит АТ III, что послужило основанием для перевода в ГБУЗ «Онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (ГБУЗ «Онкодиспансер» МЗ КБР). Во время госпитализации перенесла инфаркт-пневмонию, получала антибактериальную терапию. 18.07.2023 специалистами ГБУЗ «Онкодиспансер» МЗ КБР проведена телемедицинская консультация (ТМК) со специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выставлен диагноз: тромбофилия высокого риска. Осложнения: ишемический инсульт на фоне тромбоза вены Галена и прямого синуса с формированием обширных инфарктов мозга в области базальных ядер, таламуса, ножки мозга и гиппокампа в июне 2015 г., илеофemorальный тромбоз слева в июле 2023 г.

В результате ТМК пациентке сформулированы следующие рекомендации:

Введение антитромбина III по 1000 МЕ два раза в неделю для реализации действия НМГ. Целевые значения антитромбина – не менее 60 %. При его отсутствии – трансфузия свежзамороженной плазмы (СЗП) в объеме 10 мл/кг массы тела пациентки.

Продолжение гепаринотерапии: далтепарин натрия – 5000 МЕ два раза в сутки.

Проведен первый ультразвуковой и биохимический скрининг в сроке 13 нед + 3 дня (07.08.2023 в частной лаборатории Нальчика) – анатомия плода без особенностей. Риски ХАП (13, 18, 23 пары) низкие, а преждевременных родов (ПР), преэклампсии (ПЭ), задержки внутриутробного развития (ЗВУР) не рассчитаны.

Второй триместр

17.08.2023 пациентка обратилась в женскую консультацию (ЖК) № 4 Краснодара с целью постановки на учет по беременности в связи с переездом. При первичном осмотре в ЖК соматический статус без особенностей, рост – 150 см, вес – 46 кг 600 г, индекс массы тела (ИМТ) – 20,6 кг/м². Беременность развивалась согласно гестационному сроку без особенностей. На момент постановки на учет пациентка принимала далтепарин натрия – по 5000 МЕ два раза в сутки, АТ III – по 1000 МЕ два раза в неделю, дипиридамол – 75 мг в сутки. Дополнительно назначены калия йодид, препараты железа, кальция в дозе 1 г в день, ацетилсалициловая кислота – по 150 мг в день. Проводили эластическую компрессию вен нижних конечностей.

Пациентке рекомендовано выполнить обследование, назначенное консультантом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (АТ III, Д-димер, контроль анти-Ха-активности, обследование на

антифосфолипидный синдром (АФС) (антитела (АТ) к кардиолипинам (IgG, IgM), к бета-2-гликопротеину, суммарным фосфолипидам, протромбину, фосфатидилсерину, аннексину), определение антинуклеарного фактора (АНФ) на Нер-2 клетках, IgG – к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) – таблица 1.

Таблица 1 – Результаты обследования, рекомендованного специалистами Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 10.11.2023)

Наименование	Показатель	Интерпретация
АТ(IgG) к бета-2-гликопротеину-1	4,13 ед./мл	Отрицательный
АТ(IgM) к бета-2-гликопротеину-1	1,6 ед./мл	Отрицательный
АТ(IgG) к аннексину	4,05 ед./мл	Нормальный уровень
АТ(IgM) к аннексину	3,358 ед./мл	Нормальный уровень
АТ(IgG) к фосфолипидам	0,8 ед./мл	(Референс 0,0–10,0)
АТ(IgM) к фосфолипидам	2,2 ед./мл	(Референс 0,0–10,0)
АТ(IgG) к фосфатидилсерину	1,4 ед./мл	(Референс 0,0–10,0)
АТ(IgM) к фосфатидилсерину	1,6 ед./мл	(Референс 0,0–10,0)
АТ к нативной (двухцепочечной) ДНК	1,10 МЕ/мл	(Референс 0,0–0,20)
АТ к фосфатидилпротромбину суммарно	5,0 ед./мл	Отрицательный
Антинуклеарный фактор на Нер-2 кл., IgG	Отрицательный	

Одномоментно с постановкой на учет в ЖК беременная была осмотрена гематологом и неврологом консультативно-диагностического отделения Перинатального центра (ПЦ) Краевой клинической больницы № 2 (ККБ № 2), специализирующегося на оказании помощи пациенткам группы высокого риска, с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями или состояниями, которые могут привести к неблагоприятному исходу для будущей матери во время беременности, предстоящего родоразрешения или в послеродовом периоде. Согласно рекомендациям гематолога, к проводимой лекарственной терапии были добавлены препараты железа в связи выявленной анемией первой степени. Рекомендованы контроль гемостазиограммы и маршрутизация пациентки в ПЦ 3А группы ККБ № 2. Пациентка осмотрена неврологом, рекомендовано родоразрешение согласно акушерской ситуации в ПЦ 3А группы ККБ № 2.

При повторной явке в ЖК пациентка была консультирована смежными специалистами (терапевтом, офтальмологом, стоматологом). По результатам анализов крови отмечены отклонения от нормальных показателей: гемоглобин – 107 г/л; гематокрит – 31,9 %; средний объем тромбоцита – 9,0 фл; фибриноген – 4,71 г/л; антитромбин III – 49 %.

Остальные показатели – в пределах референсных значений. Результаты обследования, рекомендованного специалистами Национального медицинского исследовательского центра гематологии, представлены в таблице 1.

Согласно приказу 1130н проведен перинатальный консилиум специалистов по поводу принятия решения о возможности пролонгирования беременности. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 736 противопоказаний к пролонгированию беременности не выявлено. Однако беременная была включена в группу очень высокого риска по возможным осложнениям беременности и родоразрешению. Дальнейшее ведение беременности, обследование и назначение лекарственных препаратов проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» [11] и «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» [8].

В процессе обследования и динамики состояния пациентке регулярно проводили ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) вен нижних конечностей. В 14 нед – окклюзионный тромбоз поверхностной бедренной вены (ПБВ), глубокой бедренной вены (ГБВ), подколенной вены (ПкВ) без признаков реканализации, минимальные признаки реканализации – до 10 % по общей бедренной вене (ОБВ) слева. Окклюзионный тромбоз большой подкожной вены (БПВ) на границе средней и нижней трети бедра. Гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей не выявлено.

В 18 нед – УЗ-признаки проходимости глубоких и подкожных вен обеих нижних конечностей и состоятельности клапанов магистральных вен. Отсутствие тромбоза. Далее обследование проводилось ежемесячно. На фоне проводимой терапии отрицательной динамики выявлено не было.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода было выполнено при постановке пациентки на учет: одна прогрессирующая маточная беременность, копчико-теменной размер (КТР) – 86 мм (14 нед 4 дня); бипариетальный размер (БПР) головки плода – 28 мм (15 нед); окружность головы (ОГ) – 112 мм (15 нед 3 дня). Положительные показатели сердцебиения и двигательной активности плода. Плацентация по задней стенке матки. Данные фетометрии плода соответствуют 15 нед беременности.

Состояние хориальной и амниотической полостей – без особенностей (б/о), яичников – б/о. Допплерометрия: пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий – 1,0/0,9 (норма). Своевременно был проведен второй УЗ-скрининг: сердцебиение плода: частота сердечных сокращений (ЧСС) плода – 148 (уд. /мин), ритмичное.

Фетометрия: бипариетальный размер головы плода (БПР) – 48 мм (20–21 нед), обхват или окружность живота (ОЖ) – 167 мм (21–22 нед), окружность головы (ОГ) – 177 мм (20–21 нед), длина бедра (ДБ) – 33 мм (20–21 нед). Предполагаемая масса плода – 400 г. Анатомия плода – без особенностей. Расположение внутренних органов нормальное (*situssolitus*). Врожденных пороков развития плода не обнаружено.

Плацента: по задней стенке матки, структура – без особенностей, положение по отношению к внутреннему зеву – высокое. Количество вод: нормальное; индекс амниотической жидкости (ИАЖ) – 13,0 см. Область придатков, стенки матки – без особенностей. Длина шейки матки – до 35 мм, внутренний зев сомкнут. Количество сосудов пуповины – 3. Место прикрепления к плаценте – центральное.

Допплерометрия: пульсационный индекс (ПИ) артерии пуповины – 1,2; маточной артерии – 0,8/0,9 (норма).

Заключение: прогрессирующая беременность – 20–21 нед. По результатам ежемесячного проведения доплерометрии – гемодинамика в норме.

В связи с высоким риском повторных ВТЭО пациентка неоднократно была консультирована ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. Рекомендованную очную консультацию она не смогла пройти по личным обстоятельствам. Принято решение о ведении пациентки по месту жительства с периодическими ТМК специалистов Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова (таблица 2).

Таблица 2 – Телемедицинские консультации с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова

Дата	Цель консультации	Вес (кг)	АТШ (%)	Рекомендации
21.10.2023	1. Определить дальнейшую тактику ведения беременности	49,6	57,94	Беременность может быть пролонгирована под прикрытием инфузий АТ, препаратов НМГ и АСК. НМГ – в высоких профилактических дозах или обсудить переход на антагонистов витамина К (АВК). Показана очная консультация 31 октября
29.11.2023	1. Определить дальнейшую тактику ведения беременности	50,65	56,36	Контроль анти-Ха-активности. УЗДГ вен нижних конечностей для контроля динамики тромбоза – контроль один раз в три месяца на протяжении всей беременности. НМГ в высоких профилактических / лечебных дозах под контролем анти-Ха-активности. УЗИ плода, УЗ-доплеровское исследование. Витамин Д – 2000 ЕД, Калия йодид – 200 мг, фолиевая кислота – 800 мг.

				<p>Антитромбин 1000 ЕД – короткая пятиминутная внутривенная инфузия два раза в неделю, контроль антитромбина III два раза в неделю.</p> <p>Мальтофер – 1 таблетка × 2 раза в день во время еды, один месяц.</p> <p>Контроль ОАК / ферритин / железо / трансферрин / общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) – через один месяц.</p> <p>Контроль коагулограммы – один раз в 10–14 дн.</p> <p>Мазки и посевы</p>
18.12.2023	<p>1. Определить дальнейшую тактику ведения беременности.</p> <p>2. Решение вопроса о коррекции дозы антитромбина III в связи с прогрессированием беременности и увеличением массы тела.</p> <p>3. Определение места родоразрешения.</p> <p>4. Определение способа родоразрешения.</p> <p>5. Определение срока родоразрешения.</p> <p>6. Коррекция медикаментозной терапии в связи родоразрешением</p>	52,2	57	<p>Общие рекомендации без изменений, коррекция дозы не требуется, дополнение:</p> <p>Срок и способ родоразрешения – по акушерским показаниям.</p> <p>Родоразрешение в дневное время в доношенном сроке (по возможности) в ЛПУ 3-го уровня.</p> <p>Отмена НМГ за 12 ч до родоразрешения.</p> <p>В день родоразрешения введение АТ 1000–1500 Ед. внутривенно капельно.</p> <p>Через 12 ч после родоразрешения возобновить НМГ</p>
24.01.2024	<p>1. Определить дальнейшую тактику ведения беременности.</p> <p>2. Медикаментозная терапия в послеродовом периоде</p>	55,5	41,8	<p>Общие рекомендации без изменения, дополнение:</p> <p>Через 12 ч после родоразрешения возобновить НМГ.</p> <p>Через 5–10 дн после родоразрешения возможен перевод на прием пероральных антикоагулянтов (апиксабан – 5 мг два раза в день или ривароксабан – 20 мг внутрь один раз в день)</p>
05.02.2024	<p>1. Определить дальнейшую тактику ведения беременности.</p> <p>2. Длительность и состав медикаментозной терапии в послеродовом периоде согласно данным актуального обследования.</p> <p>3. Возможно ли грудное вскармливание на фоне</p>	52	51,68	<p>Продолжить НМГ в лечебной дозе через 12 ч после родоразрешения и введения антитромбина два раза в неделю (за целевой уровень антитромбина III считать 100 %).</p> <p>Через 10 дн после родоразрешения возможен перевод на прием пероральных антикоагулянтов (апиксабан – 5 мг два раза в день или ривароксабан – 20 мг внутрь один раз в день). Начинать прием пероральных</p>

	приема пероральных антикоагулянтов. 4. Объем дополнительных обследований в послеродовом периоде. 5. Объем и регулярность обследования пациентки после завершения послеродового периода		коагулянтов через 12 ч после последней инъекции НМГ. Грудное вскармливание возможно на фоне приема пероральных антикоагулянтов. УЗДГ вен нижних конечностей – через 2 нед после выписки. Контроль антитромбина III через 6 нед после родоразрешения, при сохранении дефицита антитромбина показана пожизненная антикоагулянтная терапия
--	--	--	--

Третий триместр

В начале третьего триместра пациентка повторно проходила динамическое обследование в краевом консультативном отделении ПЦ ККБ № 2. Было выполнено УЗ-исследование третьего скрининга. Проведены консультации невролога, гематолога, акушера-гинеколога, повторная ТК с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова.

По результатам УЗИ плода: в матке определяется один живой плод в головном предлежании; фетометрия: бипариетальный размер головки плода (БПР) – 86 мм, ОГ – 309 мм (34 нед), ОЖ – 296 мм (33 нед, 95 перцентиль); длина бедренной кости – 57/57 мм, длина костей голени – 53/53 мм, длина плечевой кости – 65 мм (33 нед); размеры плода соответствуют 33–34 нед беременности; предполагаемая масса плода – 2270, соответствует 97 перцентили для этого срока; место прикрепления пуповины к передней брюшной стенке – визуализируется; плацента расположена по задней стенке матки в нормальном положении; структура плаценты – нормальная, степень зрелости – 1 ст.; количество околоплодных вод – нормальное; индекс амниотической жидкости (ИАЖ) – 11,2 см; пуповина имеет три сосуда; доплерометрия: пульсационный индекс (ПИ) артерии пуповины – 1,18; ПИ маточной артерии – 0,55/0,61; НГ – не выявлено. Рекомендовано продолжить

назначенную терапию в прежнем объеме, с контролем клинико-лабораторных данных в динамике.

В 33 нед беременная проходила экспертное ангиохирургическое обследование в условиях ККБ № 2. По данным УЗДГ вен нижних конечностей: УЗ-состояние после перенесенного илеофemorального тромбоза слева и тромбоза подколенной вены слева (10.07.2023) в стадии полной реканализации. Консультирована ангиохирургом, диагноз – тромбофилия в гетерозиготной форме фибриногена, ITGA 2, состояние после перенесенного илеофemorального тромбоза слева 10.07.2023. Стадия полной реканализации подколенно-бедренно-подвздошного сегмента от 18.12.2023. Рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме.

В 33–34 нед пациентка находилась на стационарном лечении в отделении патологии беременных № 1 ККБ № 2, проводили комплексное дообследование и лечение.

В 35 нед пациентка перенесла ОРВИ (26.12.2023 – 05.01.2024) в неосложненной форме, лечилась под наблюдением терапевта по месту жительства и акушера-гинеколога ЖК.

В процесс наблюдения в ЖК пациентка проходила регулярное обследование (таблицы 3–4). Диагностирована железодефицитная анемия (железо – 7,6 ммоль/л, ферритин – 12,5 нг/мл). Проводили динамический контроль анти-Ха-активности: 0,2 МЕ/мл от 02.01.2024: 0,3 МЕ/мл от 18.01.2024: 0,2 МЕ/мл (целевой уровень по рекомендации ТМК – 0,5 МЕ/мл).

В 36–37 нед пациентке было рекомендовано родоразрешение согласно акушерской ситуации в стационаре 3 группы при многопрофильном стационаре по месту жительства (ПЦ ККБ № 2). Предложены рекомендации относительно коррекции медикаментозной терапии при спонтанном начале родовой деятельности: отмена НМГ за 12 ч до родоразрешения, в день родоразрешения введение АТ III – 1000–1500 Ед. внутривенно капельно.

Таблица 3 – Динамика гематологических показателей и коагулограммы

Дата	Нв	Эритроциты	Тромбоциты	Фибриноген	АЧТВ	ПТВ
17.08.2023	107	3,5	269	4,71	36,1	14,4
29.08.2023	–	–	–	3,91	26,92	11,2
12.09.2023	–	–	–	4,45	34,3	12,0
10.10.2023	113	3,64	234	4,78	37,8	12,1
24.10.2023	111	3,64	224	4,76	33,8	11,9
07.11.2023	108	3,53	225	4,65	30,2	11,4
21.11.2023	111	3,63	225	5,47	34,5	12,1
05.12.2023	115	3,73	226	6,25	34,7	11,2
25.12.2023	108	3,58	174	5,32	35,7	14
09.01.2024	107	3,68	178	5,55	45,5	13,9
22.01.2024	107	3,76	159	5,82	44,1	14,5

В случае нарушения родовой деятельности была запланирована плановая дородовая госпитализация в ПЦ в сроке 39 нед с последующей подготовкой к программированным родам.

Таблица 4 – Динамика показателей уровня антитромбина III

Дата	Лаборатория	
	детской городской клинической больницы Краснодара	клиники «Екатерининская»
15.08.2023	–	60 %
17.08.2023	49 %	–
29.08.2023	–	56,45 %
12.09.2023	46,4 %	–
26.09.2023	40,0 %	53,87 %
03.10.2023	–	52,07 %
10.10.2023	51,0 %	–
24.10.2023	43,0 %	57,94 %
31.10.2023	–	60,37 %
07.11.2023	33,4 %	58,70 %
21.11.2023	Нет реактива	56,36 %
05.12.2023	39,5 %	51,44 %
18.12.2023 (ККБ № 2)		57 %
22.12.2023 (ККБ № 2)		61 %
22.12.2023 (ККБ № 2)		50 %
09.01.2024	41 %	
16.01.2023		23 %
22.01.2024	41,8 %	
01.02.2024 (ККБ № 2)		44,77 %
02.02.2024 (ККБ № 2)		48,59 %
03.02.2024 (ККБ № 2)		58 %
04.02.2024 (ККБ № 2)		50 %
10.02.2024 (ККБ № 2)		73 %
12.02.2024 (ККБ № 2)		57 %

Родоразрешение

01.02.2024 в 04:10 пациентка поступила в родильное отделение ПЦ ККБ № 2 с жалобами на отхождение околоплодных вод с 01:00 и схваткообразные боли внизу живота с 02:00. Осмотрена: соматический статус без особенностей, вес на момент поступления в стационар – 53 кг, общая прибавка массы тела за беременность составила 7 кг; при наружном акушерском осмотре отмечаются схватки по 20–25 с (интервал – 4–5 мин), окружность живота (ОЖ) – 100 см, высота стояния дна матки (ВДМ) – 25 см, ПВП – 3500 г. При влагалищном осмотре: шейка матки сглажена, открытие маточного зева – 3 см, подтекают светлые околоплодные воды, предлежит головка плода.

Диагноз при поступлении: Роды 1 срочные, 1 период. Наследственно обусловленная предрасположенность к тромбофилическим осложнениям: гетерозигота фибриногена, ITGA 2, ассоциированная с дефицитом антитромбина III. Ишемический инсульт на фоне тромбоза вены Галена и прямого синуса с формированием обширных инфарктов мозга в области базальных ядер таламуса слева и справа, ножки мозга и гиппокампа слева (июнь 2015). Илеофemorальный тромбоз слева (10.07.2023). Тромбоз подколенной вены слева (10.07.2023). Анемия I степени. Лекарственная терапия: последний укол НМГ был выполнен 31.01.2024 в 21:00, во время родоразрешения введен антитромбин III – 1000 Ед. внутривенно капельным способом.

В процессе дообследования выполнено интранатальное обследование плода: УЗИ – ПВП (2885 ± 421) г, НГ не выявлено. КТГ – нормальный тип записи.

Анализы крови: антитромбина III – 44,77 %, фибриноген – 5,33 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 26 мг, АЧТВ – 39,8 с.

Далее роды протекали без особенностей. В связи с болезненными схватками в 08:30 выполнена длительная эпидуральная анестезия. В 14:00

отмечались ослабление и урежение схваток, начата родостимуляция окситоцином. В 17:20 по данным КТГ регистрируется сомнительный тип записи, головка в широкой части полости малого таза, инфузия окситоцина прекращена, назначена инфузионная оксигенотерапия. В 17:55 жалобы на потуги, головка на тазовом дне, регистрируется острая гипоксия плода, выполнена его вакуум-экстракция. В 18:00 родилась девочка – 3000 г, 51 см, 7–8 баллов по шкале Апгар. Профилактика кровотечения – карбетоцин – 1,0 мл внутривенно. Общая кровопотеря в родах составила 250 мл. Родовые пути осмотрена – шейка матки цела, промежность сохранена. Для профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) введен амоксициллин/клавулановая кислота – 1200 мг.

Послеродовый период

У пациентки послеродовый период протекал гладко. Через 12 ч после родов возобновлен прием НМГ – 5000 ЕД. два раза в сутки, проводили утеротоническую терапию, коррекцию анемии препаратами железа и специфическую терапию антитромбином III в прежнем режиме (внутривенно – 1000 ЕД. два раза в неделю).

Данные клинико-лабораторных обследований в послеродовом периоде: На третьи сутки выполнено УЗИ органов малого таза: размеры матки 120 × 67 × 110 мм, М-Эхо – 6–6–7 мм.

Общий анализ крови (ОАК): анемия – 1 ст., гемоглобин – 91 г/л.

Коагулограмма: антитромбин III – 48 %, ПТВ – 13,5 с, АЧТВ – 32 с, фибриноген – 4 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 26 %.

УЗИ вен: признаки проходимости глубоких и поверхностных вен верхних конечностей, глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. ЭхоКГ: гемодинамически значимых изменений не выявлено. Гематологом

предложены рекомендации: антитромбин III в прежнем режиме (внутривенно 1000 ЕД. два раза в неделю), эноксапарин натрия – 0,4 ЕД. два раза в сутки.

По поводу дальнейшей тактики ведения пациентка была проконсультирована по ТМК с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, предложены рекомендации:

- продолжить НМГ в лечебной дозе через 12 ч после родоразрешения и введение антитромбина два раза в неделю (целевой уровень антитромбина III считать за 100 %);

- через 10 дн после родоразрешения возможен перевод на прием пероральных антикоагулянтов (апиксабан – 5 мг два раза в день или ривароксабан – 20 мг внутрь один раз в день). Прием пероральных коагулянтов начинать через 12 ч после последней инъекции НМГ. На фоне приема пероральных антикоагулянтов грудное вскармливание возможно;

- УЗДГ вен нижних конечностей – через 2 нед после выписки;

- через 6 нед после родоразрешения контроль антитромбина III, при сохранении его дефицита показана пожизненная антикоагулянтная терапия.

Родильница и новорожденная выписаны из стационара на пятые сутки в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основе представленного клинического случая представлен опыт успешного ведения беременности на фоне дефицита антитромбина III с венозными тромбозами в анамнезе. В процессе наблюдения и ведения на амбулаторном этапе редкого случая осложненного течения беременности специалисты столкнулись с рядом ограничений, главное из которых – отсутствие в отечественной литературе четкого алгоритма, описанных клинических случаев, статистического опыта. Это связано с редкостью патологии и

неожиданным наступлением беременности, в связи с высоким риском тромбозов она может прерваться самостоятельно в первом триместре.

Определяющим фактором, который привел к успешному ведению беременности, несмотря на реализовавшийся тромбоз на фоне приема НМГ, стал мультидисциплинарный, межрегиональный подход, основанный на согласованном взаимодействии специалистов разных профилей, оказывающих медицинскую помощь как на амбулаторном, так и на стационарном этапах. Качественная организация телемедицинских консультаций позволяет активно и продуктивно взаимодействовать со специалистами главных научно-исследовательских центров страны.

При планировании беременности у пациенток группы высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности (ВТЭО в анамнезе, у родственников первой линии) важно определять уровень АТ III. Диагностика дефицита антитромбина III во время беременности не всегда бывает информативна. При наступлении беременности у таких пациенток важно определять уровень АТ III, с его учетом, совместно с гематологом, при необходимости с привлечением узкопрофильных специалистов из научно-исследовательских центров решать вопрос о дозировке НМГ и необходимости применения антитромбина при дальнейшем исследовании уровня АТ III и анти-Ха-активности. Важно проводить контроль коагулограммы один раз в 10–14 дней. Во время беременности в каждом триместре необходимо направлять беременную на УЗДГ вен нижних конечностей, проводить три УЗИ-скрининга плода с определением скорости кровотока по результатам доплерометрии в динамике.

Родоразрешение пациенток с дефицитом АТ III проводится в доношенном сроке по акушерским показаниям в условиях перинатального центра третьего уровня на базе многопрофильного стационара. За 12 ч до предполагаемого родоразрешения важно отменить прием НМГ, в день родораз-

решения вводят препарат АТ III с учетом данных анализов и массы тела пациентки, рассчитанный по формуле, указанной в клинических рекомендациях: необходимая доза концентрата антитромбина (МЕ) = масса тела (кг) · (целевой исходный уровень активности [%]) · 0,5[8].

В послеродовом периоде через 12 ч важно восстановить инъекции НМГ в рассчитанной ранее дозе и с учетом регулярности, продолжить назначенную терапию антитромбина. Через 5–10 дней после родоразрешения возможен прием пероральных антикоагулянтов. В дальнейшем уровень антитромбина III оценивается через 6 нед, и в зависимости от его уровня определяется необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии. Важно в послеродовом периоде оценивать проходимость вен нижних конечностей по данным УЗДГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственный дефицит антитромбина III – очень редкая генетическая патология, сложность заключается в ее своевременной диагностике до реализации венозного тромбоэмболического события. Особенно высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности. Это связано с повышением активности факторов свертывания крови, снижением уровня естественных антикоагулянтов, нарушением венозного оттока из вен нижних конечностей и таза в результате сдавления вен беременной маткой, уменьшением тонуса венозной стенки и вазодилатации [8]. У беременных с дефектами системы гемостаза целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая терапия. Этот подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить адекватное развитие плаценты, провести профилактику задержки развития плода (ЗРП), а также предотвратить появление грозных ДВС-ассоциированных осложнений (тяжелых форм гестоза,

HELLP-синдрома, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и др.).

У пациентки в приведенном клиническом примере благоприятный исход стал возможным благодаря специфической терапии антитромбина III и НМГ. Назначение этих препаратов с первого триместра предупредило негативное воздействие основного заболевания на течение второй волны инвазии трофобласта. Благодаря этому у пациентки отсутствовали клинические проявления в рамках преэклампсии, задержки роста плода, а также развитие тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Опыт успешного ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода у пациентки с дефицитом антитромбина III – пример слаженной работы специалистов разного профиля. Вопреки всем сложностям они подарили радость материнства пациентке с этой сложной генетической патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing / *S. Middeldorp, R. Nieuwlaat, L. Baumann Kreuziger, M. Coppens, D. Houghton, A. H. James, E. Lang, S. Moll, T. Myers, M. Bhatt, C. Chai-Adisaksopha, L. E. Colunga-Lozano, S. G. Karam, Y. Zhang, W. Wiercioch, H. J. Schünnemann, A. Iorio* // *BloodAdv.* – 2023. – Nov 28; 7(22):7101–7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177. PMID: 37195076; PMCID: PMC10709681.
2. *Hart C.* Management of Antithrombin Deficiency in Pregnancy / *C. Hart, H. Rott, S. Heimerl, B. Linnemann* // *Hamostaseologie.* – 2022. – Oct; 42(5):320–329. – doi: 10.1055/a-1841-0399. – Epub. 2022 Nov 2. PMID: 36323279.
3. *Elsa P.* Bianchini; Antithrombin deficiency: no sugar, no diagnosis! / *P. Elsa* // *Blood* 2022; 140 (2): 83–85. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016677>
4. Risk of venous thrombosis in antithrombin deficiency: a systematic review and bayesian meta-analysis / *F. N. Croles, J. Borjas-Howard, K. Nasserinejad, F.W.G. Leebeek, K. Meijer* // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2018; 44 (04) 315–326.
5. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium / *A. Gerhardt R. E. Scharf, I. A. Greer, R. B. Zotz* // *Blood.* – 2016. Nov. 10; 128(19):2343–2349. doi: 10.1182/blood-2016-03-703728. Epub. 2016. Sep 9. PMID: 27613196; PMCID: PMC5813719.
6. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study / *E. R. Pomp, A. M. Lenselink, F. R. Rosendaal, C. J. Doggen* // *J Thromb. Haemost.* – 2008; 6 (04) 632–637.
7. *Jackson E.* Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review / *E. Jackson, K. M. Curtis, M. E. Gaffield* // *Obstet. Gynecol.* – 2011; 117 (03). 691–703.
8. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия : клинические рекомендации. – 2022.
9. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.
10. American College of Chest Physicians (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis.
11. Нормальная беременность : клинические рекомендации. – 2023.
12. *Макацария А. Д.* Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / *А. Д. Макацария, В. О. Бисадзе, С. В. Акиншина.* – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017.
13. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии / *Л. А. Озолия, С. Б. Керчелаева, И. А. Латина, О. В. Макаров.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
14. *Керчелаева С. Б.* Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности / *С. Б. Керчелаева, О. В. Макаров.* – М.: Икар, 2015.