



# Ведение беременности у женщины с генетической тромбофилией, преэклампсией в личном анамнезе и эклампсией в семейном анамнезе

Л.О. Бузян✉

Центр репродукции и генетики «Нова Клиник», Москва, Россия  
✉liduhe@inbox.ru

## Аннотация

Одним из важнейших аспектов работы, направленной на снижение частоты преэклампсии, является максимально полная и своевременная оценка факторов риска каждой пациентки. Так, отягощенный семейный анамнез как фактор риска по преэклампсии учитывается не всегда. В клиническом примере у пациентки во время первой беременности был проигнорирован факт эклампсии у матери, профилактика не была назначена. Беременность завершилась преждевременными родами по причине тяжелой преэклампсии. При обследовании подтверждена наследственная тромбофилия – гетерозиготное носительство мутации Лейден. Следующая беременность протекала на фоне назначения антитромботических препаратов, низкомолекулярного гепарина и низких доз ацетилсалициловой кислоты без осложнений и завершилась своевременными родами.

**Ключевые слова:** преэклампсия, тромбофилия, мутация Лейден, ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярный гепарин, преждевременные роды.

**Для цитирования:** Бузян Л.О. Ведение беременности у женщины с генетической тромбофилией, преэклампсией в личном анамнезе и эклампсией в семейном анамнезе. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 12–14. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00216

## Pregnancy management in a woman with inherited thrombophilia, personal history of preeclampsia and family history of eclampsias

Lidiya O. Buzyan✉

Centre for Reproductive Medicine and Genetics "Nova Clinic", Moscow, Russia  
✉liduhe@inbox.ru

## Abstract

One of the most important aspects of reducing the incidence of preeclampsia is the most complete and timely assessment of risk factors for each patient. One of the well-known, but often overlooked, risk factors is a family history of preeclampsia. In the history of our patient during her first pregnancy the fact of her mother's eclampsia was ignored, antithrombotic medication were not prescribed, and the pregnancy has ended in premature birth due to severe preeclampsia. The examination confirmed inherited thrombophilia – Leiden mutation. The next pregnancy was managed with appointment of antithrombotic medication – low molecular weight heparin and low doses of acetylsalicylic acid, without complications and ended in timely delivery.

**Key words:** preeclampsia, thrombophilia, Leiden mutation, acetylsalicylic acid, low molecular weight heparin, preterm birth.

**For citation:** Buzyan L.O. Pregnancy management in a woman with inherited thrombophilia, personal history of preeclampsia and family history of eclampsias. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 12–14. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00216

Гипертензивные расстройства во время беременности остаются одной из ведущих причин материнской (10–15%) и перинатальной (20–25%) смертности [1]. При этом, несмотря на внедренные алгоритмы выделения групп риска и профилактики, распространенность преэклампсии растет. В 2016 г. в России частота умеренной преэклампсии составляла 24,8 на 1 тыс. родов, а в 2020 г. – 28,3 на 1 тыс. родов, тогда как для тяжелой преэклампсии частота увеличилась с 7,3 до 9,3 на 1 тыс. родов за аналогичный период.

При этом большинство случаев преэклампсии являются потенциально предотвратимыми при надлежащем ведении, включающем максимально раннюю и полную оценку факторов риска и назначение профилактики, в частности низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в период инвазии трофобласта.

Назначение низких доз АСК рекомендовано с 12 нед беременности. Однако не менее важным и перспективным с точки зрения профилактики плацента-ассоциированных осложнений является назначение антитромботических препаратов в период до 12 нед. В частности, рассматривается назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина с момента наступления беременности до 12 нед. Клинические исследования по изучению эффективности низкомолекулярного гепарина для профилактики преэклампсии демонстрируют противоречивые результаты, однако складывается впечатление, что не подтверждающие эффективность результаты могут быть обусловлены особенностями дизайна исследований (в частности, достаточно поздним включением пациенток, на сроках беременности более 8–9 нед, когда влияние на течение первой волны инва-

зии трофобласта уже невозможно). На сегодняшний день накоплен обширный клинический опыт успешного применения препаратов гепарина на ранних сроках беременности и имеется совокупность клинических исследований, подтверждающих перспективность данного подхода [2].

Патогенетическое обоснование назначения низкомолекулярных гепаринов в группе риска по преэклампсии включает доказанное влияние препаратов данной группы на ключевые звенья развития патологических процессов при формировании морфологического субстрата плацентарных осложнений. Помимо антикоагуляционного эффекта, это торможение миграции и пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, гипополипидемическое действие, регулирование выработки и эффектов эндотелина-1, ингибирование фосфодиэстеразы, повышение биодоступности оксида азота [3], увеличение концентрации sFLT-1 [4].

Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2021 г. содержат информацию о факторах риска, среди которых указывается семейный анамнез по преэклампсии.

На практике, пожалуй, именно этот фактор риска чаще всего остается недооцененным ввиду ряда причин. Во-первых, на рутинном амбулаторном приеме далеко не всегда сбор акушерского семейного анамнеза входит в структуру обязательного расспроса женщины, впервые обратившейся в женскую консультацию для постановки на диспансерный учет во время беременности. Во-вторых, при сборе акушерского семейного анамнеза возможно использование формулировок, которые могут быть неверно поняты пациенткой, что ведет к искажению восприятия вопроса и, как следствие, получению врачом недостоверной информации. Так, очевидно, что малопродуктивным будет использование фраз вроде «Была ли у вашей матери преэклампсия во время беременности?». Более корректной и доступной формулировкой может быть: «Рассказывала ли вам мама или другие родственницы, что у них повышалось давление во время беременности или во время родов?». Если пациентка указывает на то, что родилась недоношенной (что также обычно удается установить только при активном расспросе), уточнить, не были ли преждевременные роды у матери связаны с повышением давления. В-третьих, бесспорно, сами пациентки зачастую не знают подробностей семейного акушерского анамнеза, и в этом случае следует попросить их при возможности уточнить вопросы, связанные с повышением давления при беременности у матери, тети, сестры, и донести до врача, если ответы окажутся положительными.

На амбулаторных приемах бывали случаи, когда пациентка непосредственно во время консультации по телефону связывалась с матерью и узнавала детали семейного анамнеза, крайне важные для определения лечебной тактики.

## Клинический пример

В сентябре 2021 г. на консультативный прием врача терапевта-гемостазиолога обратилась женщина в возрасте 30 лет с самопроизвольно наступившей беременностью в сроке 9 нед. На первичном приеме жалоб не предъявляла, однако, по данным ультразвукового исследования, беременность была осложнена отслойкой хориона.

*Из анамнеза:* в 2019 г. у женщины первая самостоятельная беременность завершилась экстренным оперативным родоразрешением на сроке 34 нед гестации в связи с развитием тяжелой преэклампсии. Течение первой беременности было осложнено отслойкой плодного яйца на сроке 5 нед. Далее с 17 нед регистрировалось повышение артериального давления (АД) до 130/85 мм рт. ст. с отечностью (привычное АД отмечает в пределах 110/70 мм рт. ст.). Отечный синдром прогрессировал. Однако лечащим врачом не были назначены антигипертензивные и антитромботические препараты. Женщина получала рекомендации по коррекции водно-солевого режима и самоконтролю АД. Непосредственно перед родоразрешением АД возросло до 190 мм рт. ст., была зафиксирована протеинурия, выполнено экстренное кесарево сечение. Родился ребенок массой 2200 г, в настоящее время развивается по возрасту.

На момент обращения пациентка принимала препарат микронизированного прогестерона вагинально в дозе 400 мг/сут, дипиридамола в течение нескольких дней (приблизительно с 8 нед гестации), поливитамины для беременных, йодид калия и препарат магния с витамином В<sub>6</sub>.

*Сопутствующие соматические заболевания:* хронический тонзиллит, калькулезный холецистит, атопический дерматит при контакте со средствами бытовой химии, варикозное расширение вен нижних конечностей с венозной недостаточностью 1-й степени.

Рост – 164 см, масса тела – 62 кг, индекс массы тела – 23,1 кг/м<sup>2</sup> (норма).

Обращает на себя внимание семейный анамнез. У матери пациентки в родах развилась эклампсия, потребовавшая реанимационных мероприятий для матери и новорожденного; оба были в дальнейшем благополучно выписаны домой. Причем активный расспрос пациентки не потребовался для уточнения наследственного анамнеза, она самостоятельно рассказала о неблагоприятных родах своей матери, употребив термин «эклампсия». И так же, со слов пациентки, она рассказывала о семейном анамнезе врачу-гинекологу при постановке на учет во время первой беременности. Однако, несмотря на это, не была отнесена в группу риска и не получала антитромботическую профилактику. Очевидно, что в данном случае развившаяся преэклампсия стала закономерным исходом, который потенциально возможно было предотвратить.

Также на первичном приеме были предоставлены результаты обследования на врожденные и приобретенные тромбофилии:

- гомоцистеин – 5,4 мкмоль/л от 31.08.2021 (норма);
- антитромбин – 91%, протеин С – 97%, протеин S – 80% от 31.08.2021 (норма);
- волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, бета-2-гликопротеину, аннексину, комплексу фосфатидилсерин-протромбин отрицательные от 31.08.2021;
- гетерозиготное носительство мутации Лейден, гомозиготное носительство полиморфизмов в генах PAI-1 4G/4G и MTHFR.

Установлен диагноз: беременность 9 нед. Отягощенный акушерский анамнез (преэклампсия, преждевременные роды). Генетическая тромбофилия – гетерозиготное носительство мутации Лейден. Отягощенный семейный акушерский анамнез. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Хронический тонзиллит вне обострения. Хронический калькулезный холецистит вне обострения. Атопический дерматит.

Были даны рекомендации: начать прием низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе, отменив дипиридамол. Затем, на сроке 12–13 нед, выполнить анализ крови на тромбодинамику спустя не менее чем 24 ч после инъекции низкомолекулярного гепарина и обратиться на повторную консультацию.

На повторном приеме в 12 нед по результатам теста тромбодинамики были зафиксированы гиперкоагуляционные отклонения (повышение скорости роста сгустка, спонтанные сгустки). В связи с этим принято решение о назначении низких доз АСК в сочетании с продленным приемом низкомолекулярного гепарина.

В дальнейшем пациентка принимала АСК в дозе 150 мг/сут и далтепарин 5000 ЕД/сут. Был рекомендован динамический контроль ультразвукового исследования и доплерографии во II и III триместре с периодичностью раз в 2,5–3 нед, который пациентка регулярно проходила. Отклонений со стороны маточно-

плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не регистрировалось, плацента на всех этапах описывалась как соответствующая сроку гестации, нормальной толщины и однородной структуры. АД на протяжении всей беременности стабильно в пределах нормы, прибавка массы тела 12 кг (физиологическая), отеки не беспокоили.

АСК была отменена на сроке 36 нед, прием далтепарина продолжался вплоть до родоразрешения. На сроке 39 нед проведено плановое кесарево сечение, рожден здоровый доношенный мальчик массой 3370 г, ростом 52 см.

Антикоагулянтная профилактика продолжалась в течение 10 дней после родов. Послеродовый период без осложнений.

### Обсуждение

Клинический пример демонстрирует очевидное положительное влияние своевременно назначенной антитромботической профилактики на исход беременности у пациентки группы очень высокого риска по развитию преэклампсии. Несмотря на преэклампсию в анамнезе, отягощенный семейный анамнез и наличие генетической формы тромбофилии, беременность протекала без осложнений на фоне назначения низкомолекулярного гепарина в сочетании с низкими дозами АСК и завершилась своевременными родами здоровым ребенком. Переносимость препаратов была хорошей, геморрагических осложнений не наблюдалось.

Полная и своевременная оценка факторов риска и назначение рекомендованной медикаментозной профилактики являются важнейшим элементом ведения пациенток с риском развития преэклампсии.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. 2021 (in Russian).]
2. Cruz-Lemini M, Vazquez JC, Ullmo J et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226 (2): S1126–S1144.e17.
3. Baldus S, Rudolph V, Roiss M et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation* 2006; 113 (15): 1871–8.
4. Hagmann H, Bossung V, Belaidi AA et al. Low-Molecular Weight Heparin Increases Circulating sFlt-1 Levels and Enhances Urinary Elimination. *PLoS One* 2014.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Бузян Лидия Олеговна** – врач терапевт-гемостазиолог, центр репродукции и генетики «Новая Клиника». E-mail: liduhe@inbox.ru  
**Lidiya O. Vuzyan** – therapist, Centre for Reproductive Medicine and Genetics "Nova Clinic". E-mail: liduhe@inbox.ru

Поступила в редакцию / Received: 02.03.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised: 17.03.2023  
 Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023