

## «В последние годы прогресс в клинической гемостазиологии стал мощным импульсом для изменения и обогащения представлений о типичных акушерских осложнениях»



*Макацария Александр Давидович — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Действительный член Академии Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (Хьюстон, США). Автор более 1300 научных трудов, в том числе 40 монографий. Под его руководством защищены более 150 кандидатских и докторских диссертаций.*

*Заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, премии РАМН им. В.Ф. Снегирева, премии РАМН им. Л.С. Персианинова. В 2019 г. первым из российских акушеров-гинекологов награжден золотой медалью Вильяма Лили международного общества «Плод как пациент», вручаемой ежегодно одному ученому в мире. Был приглашенным профессором Корнеллского университета (США) и Венского университета (Австрия), почетный профессор Венского университета (Австрия).*

— Уважаемый Александр Давидович, Вы создатель целого научного направления в нашей стране — гемостазиологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Что изменилось за последние годы в трактовке патогенеза и в лечении нарушений системы гемостаза у беременных, основанном на знаниях о патогенезе?

— Так получилось, что мои первые научные работы, в частности кандидатская, а позже и докторская диссертации, связаны с ролью нарушений в системе гемостаза в развитии таких опасных

для жизни осложнений беременности, как массивные акушерские кровотечения, сепсис и септический шок.

Надо сказать, что они написаны в 70-е годы XX века, когда клиническая гемостазиология только начинала развиваться и в нашей стране, и за рубежом. Незадолго до этого был открыт синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Сегодня существование синдрома ДВС не вызывает сомнений у научного сообщества и признается универсальным промежуточным звеном в разви-

тии большого количества неотложных состояний и тяжелых системных заболеваний и синдромов. А в те годы появлялись даже публикации с интригующими названиями в стиле «ДВС — миф или реальность?». Сегодня они вызывают улыбку, но тогда учение о ДВС в акушерстве внедрялось с большим трудом.

В то время торжествовала идея гипотонических кровотечений, которые связывали с плохим сокращением матки после родов. Однако и мои научные работы, работы зарубежных коллег, а в дальнейшем и работы моих многочис-

ленных учеников убедительно показали, что значительная, если не бóльшая, часть массивных акушерских кровотечений связана либо с развитием синдрома ДВС, либо со скрытыми (или стертыми), вовремя не распознанными геморрагическими дефектами системы гемостаза (болезнью Виллебранда или другими стертыми дефицитами факторов свертывания крови, тромбоцитопатиями и пр.).

Что же касается проблемы сепсиса и септического шока, то в акушерстве и гинекологии эти состояния часто были ассоциированы с криминальными абортными и их осложнениями, а также послеродовыми гнойно-септическими осложнениями. Модель сепсиса и септического шока уже тогда наглядно демонстрировала явную связь воспаления и нарушений системы гемостаза с развитием синдрома ДВС.

По иронии судьбы надо было случиться пандемии COVID-19, чтобы фокус внимания научного сообщества вновь сместился в сторону нарушений свертывания, синдрома ДВС и воспаления. Стал активно использоваться термин «тромбовоспаление» для обозначения тесной патогенетической связи супервоспаления и процессов гемокоагуляции при этом заболевании, хотя не только «цитокиновым штормом» можно объяснить катастрофическую, плохо контролируемую активацию системного воспалительного ответа организма в условиях тяжелых форм COVID-19.

Еще одна интересная параллель: синдром ДВС был открыт при изучении акушерских осложнений, но патоморфологическую картину, сходную с описанной у умерших от синдрома ДВС беременных и родильниц, Donald McKay обнаружил у скончавшихся после применения напалмового оружия во время Корейской войны.

В последние годы прогресс в клинической гемостазиологии стал мощным импульсом для изменения и обогащения представлений о типичных акушерских осложнениях. Открытие приобретенной иммунной формы тромбофилии — антифосфолипидного синдрома — и генетических форм тромбофилии стало поворотным событием, сравнимым с открытием синдрома ДВС. Благодаря пониманию роли тромбофилии в развитии таких осложнений, как привычное невынашивание беременности, поздние плацента-опосредованные осложнения (преэклампсия, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность и задержка роста плода, отслойка плаценты), изменились подходы к про-

филактике этих осложнений и ведению беременности и родов. Антикоагулянты стали применяться для профилактики и лечения не только тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и типичных акушерских осложнений. В то же время знания о роли тромбофилии (как генетически обусловленной, так и приобретенной) в формировании опасных для жизни тромбоэмболических осложнений значительно расширили возможности медикаментозной протромботической профилактики.

**— Какие клинические и лабораторные данные позволяют заподозрить патологию или изменения в системе гемостаза у пациентки и направить ее на консультацию к гематологу?**

— Среди клинических признаков — кровотечения в анамнезе или косвенные клинические указания на склонность к кровотечениям (обильные и длительные менструации, легкое образование синяков, длительно и плохо заживающие ранки после экстракции зуба или при даже малоинвазивных оперативных вмешательствах); тромбозы в анамнезе или тромбозы/тромбоэмболические осложнения у родственников в молодом возрасте (до 50 лет).

Особое внимание следует уделять и таким осложнениям, как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преэклампсия, отслойка плаценты, задержка роста плода, смерть новорожденного в раннем неонатальном периоде, тромботические осложнения гормональной контрацепции, менопаузальной гормональной терапии и гормональной терапии в рамках использования вспомогательных репродуктивных технологий. Многие экстрагенитальные заболевания также могут стать причиной изменений в системе гемостаза (пороки сердца, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания и пр.), поэтому крайне важно на этапе первичного опроса пациентки и сбора анамнеза тщательно проанализировать возможные факторы риска.

Что касается лабораторных признаков, то, безусловно, наличие лабораторно подтвержденной генетической тромбофилии (мутации *FVLeiden*, протромбина *G20210A*, дефицитов протеинов *C*, *S*) или антифосфолипидных антител, особенно при одновременном присутствии клинических признаков, — повод для получения консультации у специалиста, который владеет знаниями и опытом ведения пациенток с нарушениями системы гемостаза.

То же касается и случаев, когда имеют место удлинение времени свертывания крови неясного генеза (активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового, тромбинового времени) или тромбоцитопении/тромбоцитопатии, эритроцитоз и другие аномалии в клиническом анализе крови.

**— Как должно быть организовано мультидисциплинарное ведение беременности, родов, послеродового периода при нарушениях гемостаза у женщины для обеспечения адекватного антенатального развития плода, минимизации осложнений со стороны матери и плода?**

— Сегодня в результате прогресса в области смежных дисциплин (кардиохирургии, онкологии и пр.), появления относительно нового, все еще недостаточно хорошо изученного раздела акушерства и гинекологии, связанного с применением вспомогательных репродуктивных технологий, а также прогресса в области перинатологии и неонатологии появились и новые проблемы.

Прежде всего, осуществление репродуктивной функции стало возможным у женщин, которые ранее (лет 10–20 назад) не могли рассчитывать на радость материнства. Это женщины, перенесшие в прошлом онкологические заболевания или имеющие онкологическое заболевание на момент беременности. Такие пациентки относятся к группе беременных высокого риска развития тромботических осложнений. Это также пациентки, перенесшие операции на сердце, инсульты и тромбозы, с искусственными клапанами сердца, с аутоиммунными заболеваниями, женщины после экстракорпорального оплодотворения и т.д.

Конечно же, в процессе дородового наблюдения и послеродового ведения необходима слаженная командная работа врачей смежных специальностей (кардиологов, кардиохирургов, онкологов, неврологов). Другая сторона вопроса и немаловажная — ранняя дородовая диагностика внутриутробного страдания плода или ухудшающегося состояния беременной женщины, требующих досрочного родоразрешения.

Нередко преждевременные роды (в том числе вследствие антифосфолипидного синдрома) являются причиной рождения глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. В такой ситуации необходима преемственность в работе акушеров, перинатологов и неонатологов. То же касается

и случаев, когда внутриутробно или сразу после родов требуется оперативное вмешательство в связи с врожденными пороками развития плода. Все это немалосильно без слаженной командной работы специалистов.

Еще один крайне важный вопрос, который я хотел бы затронуть, — тромбозы у новорожденных. Сегодня уже возможно диагностировать тромбоз сосудов пуповины внутриутробно, после рождения такие дети обследуются на наличие тромбозов воротной, печеночных вен, вен нижних конечностей и т.д. Нередко при этом обнаруживают генетические формы тромбофилии, нами описан и редкий случай катастрофического антифосфолипидного синдрома у новорожденного.

Своевременная диагностика тромбофилического состояния и тромбозов у новорожденных позволяет повысить шансы на выживание при условии грамотной терапии с использованием антикоагулянтов. Таким образом, не только беременные с тромбофилией, но и плоды и новорожденные этих пациенток требуют пристального внимания и обследования на наличие возможной тромбофилии и тромбозов.

**— Какие новые клинические рекомендации по ведению беременных с риском тромбоза и осложнений беременности, обусловленных активацией системы гемостаза, разработаны, что в них изменилось, в частности по профилактике тромбоэмболических осложнений?**

— Тот факт, что беременность сопровождается активацией системы гемостаза и повышенной готовностью к развитию тромботических осложнений, уже давно хорошо известен. В то же самое время беременность — не болезнь! И в условиях нормального, то есть физиологического ее протекания тромбоз не должен развиваться, поскольку механизмы антитромботической защиты также начинают работать в усиленном режиме. Тем не менее в условиях предсуществующей генетической тромбофилии или антифосфолипидного синдрома, и/или временных (транзиторных) факторов риска (травм, иммобилизации и т.п.), и/или экстрагенитальных заболеваний, при ожирении и метаболическом синдроме риск тромбоэмболических и типичных акушерских осложнений может значительно повышаться.

Соответственно предусмотрены методы медикаментозной и немедикаментозной (компрессионный трикотаж, план-

тарный массаж и т.п.) профилактики указанных осложнений. Практические рекомендации по ведению беременных с риском тромбоза и осложнений беременности, обусловленных активацией системы гемостаза, многократно менялись в связи с появлением новых данных о роли тромбофилии и других факторов риска.

Среди последних — рекомендации Royal College of Obstetricians and Gynaecologists от 2018 года и российские рекомендации, которые во многом с ними перекликаются. Основаны они на балльной системе оценки рисков развития тромбозов. Как и любые рекомендации, они не могут претендовать на абсолютную эффективность в профилактике тромбозов, но являются хорошим подспорьем для практических врачей акушеров-гинекологов и позволяют по крайней мере значительно снизить количество тромбозов, ассоциированных с беременностью.

Конечно, надо признать, что в ряде нестандартных случаев необходимы персонализированная оценка индивидуальных факторов риска и персонализированная медикаментозная противотромботическая профилактика.

Основные вопросы, связанные с назначением антикоагулянтов, которые ставились 30 лет назад, актуальны и сегодня: кому назначать (группы риска), какую дозу и как долго?

Не сомневаюсь, что существующие рекомендации будут претерпевать изменения и в дальнейшем.

**— В настоящее время ситуация с распространением COVID-19 остается напряженной, присутствует риск заражения и заболевания беременных женщин. Сегодня в литературе приводятся данные о высоком риске коагулопатических нарушений и гиперфибринолиза у беременных и рожениц с COVID-19. Есть ли данные о нарушении гемостаза у беременных с этим заболеванием в России?**

— Как я в начале нашей беседы уже вскользь упомянул, COVID-19 — типичная модель тромбовоспалительного синдрома. Тяжелые формы сопровождаются развитием так называемого цитокинового шторма, неконтролируемого воспалительного процесса — синдрома системного воспалительного ответа — и как локального тромбоза легочных сосудов, так и синдрома ДВС. Именно тромботические осложнения относятся к наиболее частым причинам смертельных исходов при COVID-19.

Поскольку беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией, то не вызывает сомнений, что в условиях коронавирусной инфекции риск тромботических осложнений и развития синдрома ДВС возрастает, что, конечно, требует назначения антикоагулянтов. А если у беременной женщины одновременно имеет место генетическая тромбофилия или антифосфолипидный синдром, ожирение, диабет, то риски многократно увеличиваются.

**— Как корректируются нарушения гемостаза у беременных с COVID-19?**

— Безусловно, препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин, который не проходит через плацентарный барьер и не обладает тератогенным или эмбриотоксическим эффектом.

**— Как COVID-19 влияет на репродуктивные потери?**

— Иммунная система беременной женщины сложна и достаточно деликатно сбалансирована. Она толерантна к отцовским антигенам и аллогенному плоду, в то же время эффективно выявляет и защищает материнский организм от вторжения патогенных микроорганизмов, оберегая таким образом и женщину, и плод. Поэтому течение заболевания может иметь особенности у беременных.

Тем не менее результаты недавнего метаанализа исследований, посвященных оценке осложнений и исходов беременности у пациенток с различными коронавирусными инфекциями, показали, что беременность в условиях заболевания COVID-19 ассоциируется с более высокими показателями невынашивания, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения и случаев перинатальной смерти.

Хотя изначально не отмечалась вертикальная передача вируса, в последнее время стали появляться сообщения о таких случаях. Иммуноглобулины G проходят через плацентарный барьер в отличие от иммуноглобулинов M. Обладают ли эти антитела у новорожденных протективным эффектом — еще вопрос. В то же время частота тяжелых форм и летальность среди беременных оказались ниже, чем у мужчин и небеременных женщин. Однако необходимы дальнейшие исследования и анализ данных для окончательного суждения об особенностях течения COVID-19 у беременных.

Специально для *Doctor.Ru*  
Сергеева Е.Б.