



© А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе,
Д. Х. Хизроева, В. Б. Немировский,
С. В. Акиншина

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Кафедра акушерства и гинекологии
медико-профилактического факультета
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

УДК: 618.3-06:616.126.3-089]-085

■ **Беременность и роды у женщин с протезированными клапанами обычно сопряжены с высоким риском. Однозначного ответа на вопрос о выборе антикоагулянтов у таких больных не существует до сих пор. Следует отметить, что физиологическая гиперкоагуляция, свойственная беременным, часто впервые выявляет фоновые врожденные и/или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые ранее могли быть бессимптомными. Наличие в анамнезе синдрома потери плода, тяжелых акушерских осложнений (тяжелых форм гестоза, тяжелой фетоплацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки плаценты), тромбозов является показанием к исследованию на генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром. Наличие врожденных и/или приобретенных тромбофилий может быть одной из причин, объясняющих неудачу антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца, резистентности к варфарину, «плавающие» показатели системы гемостаза и трудности с подбором адекватной дозы противотромботических препаратов.**

■ **Ключевые слова:** беременность; протезированные клапаны сердца; тромбозы; антикоагулянтная терапия.

Введение

Среди всех причин материнской смертности от экстрагени- тальных заболеваний пороки сердца различной этиологии со- ставляют 15–20%, и удельный вес этой патологии в структуре материнской смертности продолжает оставаться высоким [33]. Во многом это обусловлено успехами кардиохирургии: все больше женщин с оперированным сердцем достигают дето- родного возраста. Беременность и роды у женщин с протези- рованными клапанами обычно сопряжены с высоким риском. Вопрос о ведении беременности у пациенток с искусственны- ми клапанами сердца остается одним из наиболее сложным для кардиологов и акушеров-гинекологов во всем мире [15]. По мировым данным, материнская смертность у женщин с ис- кусственными клапанами сердца составляет 2,9%, а частота тяжелых кровотечений, которые в основном происходят по время родоразрешения — 2,5% [7]. В 20% случаев беремен- ность у пациенток с заболеваниями клапанов сердца связана с осложнениями со стороны плода [28].

Тромбозомические осложнения являются основной при- чиной смертности у пациентов с патологией клапанов сердца. Даже при физиологической беременности риск тромбозов воз- растает в 5–6 раз в связи с развитием физиологической гиперкоагуляции вследствие увеличения почти на 200% фак- торов свертывания крови при подавлении функций антикоагу- лянтной системы, замедлением скорости кровотока в нижних конечностях в условиях компрессии вен беременной маткой и вследствие снижения тонуса сосудистой стенки в условиях гормональной перестройки организма во время беременно- сти. Кроме того, при беременности создается дополнительная нагрузка на сердце, и, следовательно, на пораженный клапан вследствие увеличения работы сердца, сердечного выброса и ОЦК. К середине третьего триместра ОЦК увеличивается на 50%; во втором и третьем триместре значительно увеличи- вается сердечный выброс, достигая максимума (150% от ис- ходного) к 24-й неделе беременности.

Патогенез тромбофилии у больных с заболеваниями кла- панов сердца является многофакторным. В качестве субстрата тромбоза могут служить кальцифицированные и дезэндотели- зированные клапаны сами по себе, искусственные материа- лы клапана и шовный материал, изменение внутрисердечной гемодинамики. Патогенез тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями клапанов сердца включает одно- временно черты артериального и венозного тромбоза. Кроме того, механизм тромбообразования отличается в зависимости от того, какой клапан поражен. При заболеваниях митрально- го клапана, как и после его протезирования риск тромбозом-

болических осложнений превышает таковой при протезах или заболеваниях аортального клапана. При заболеваниях аортального клапана или при наличии его протеза изменяется внутрисердечная гемодинамика, увеличивается турбулентность кровотока, что приводит к постоянной активации тромбоцитарного звена гемостаза. При нарушении функции митрального клапана создаются условия для нарушения функции левого предсердия, развития фибрилляции предсердий. При этом предсердная фракция перестает вносить свой вклад в сердечный выброс, развивается стаз крови в полости предсердий, т. е. возникают предпосылки для формирования внутрисердечного тромба. Таким образом, при поражении митрального клапана большее значение приобретают механизмы венозного тромбоза, и, следовательно, ключевая роль в их профилактике принадлежит антикоагулянтной терапии.

Большую роль в патогенезе тромбоэмболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца играют процессы воспаления. Так, доказана роль инфекции верхних дыхательных путей как фактора, связанного с развитием тромбоза искусственного клапана сердца. Активация коагуляции в условиях воспаления приводит к увеличению отложения фибрина на поверхности искусственного клапана, в результате создаются условия для активации тромбоцитов и формирования тромбоза на образовавшейся тромбогенной поверхности. Кроме того, развивающаяся в условиях воспаления гиперфибриногенемия способствует дальнейшей активации тромбоцитов, увеличению вязкости крови и, следовательно, развитию стаза крови.

Беременность является стрессом для организма: при этом возможно не только прогрессирование кардиальной патологии, но и проявление до сих пор субклинически протекающей наследственной тромбофилии и/или антифосфолипидного синдрома: риск тромбоэмболических осложнений при этом возрастает во много раз. Доказано, что АФС и генетические формы тромбофилии являются важнейшими факторами риска акушерских осложнений (тромбоэмболий, гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной задержке роста плода, синдрома потери плода). В условиях постоянной активации как тромбоцитарного, так и плазменного звена свертывающей системы крови, хронической эндотелиальной дисфункции при заболеваниях клапанов сердца, генетические тромбофилии и АФС могут выступать в качестве важнейших причин декомпенсации системы гемостаза и развития тромбоэмболических осложнений, особенно учитывая физиологические изменения во время беременности, связанные

с развитием естественной гиперкоагуляции и увеличением нагрузки на сердце. Тромбоэмболии являются наиболее частыми и серьезными осложнениями у пациенток заболеваниями клапанов сердца. При этом нередко тромбоэмболические осложнения развиваются даже несмотря на интенсивную антикоагулянтную терапию. Знание молекулярных механизмов тромбообразования позволяет предположить, что одной из причин неэффективности антикоагулянтной терапии в таких случаях может быть наличие АФС и/или генетических форм тромбофилии. Ранняя диагностика тромбофилических состояний, предпочтительно до наступления беременности, позволит подобрать адекватную интенсивность и длительность антикоагулянтной терапии и избежать осложнений со стороны матери и плода.

Факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца

Больные с протезированными клапанами сердца относятся к группе среднего (пациенты с биопротезами при отсутствии других факторов риска) и высокого (пациенты с механическими протезами или биопротезами при наличии других факторов высокого риска) риска по развитию тромбоэмболических осложнений.

Риск тромбоэмболических осложнений обусловлен с одной стороны факторами риска пациента, а с другой стороны — со свойствами искусственного клапана.

Факторы со стороны пациента:

- локализация искусственного клапана (митральная, трикуспидальная или легочная позиции протеза, комбинированные клапанные протезы);
- адекватность антикоагуляции (интенсивность, вид препарата);
- фибрилляция предсердий;
- увеличение размеров левого предсердия (> 50 мм);
- предшествующий тромбоэмболизм;
- дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 35 %);
- возраст, в котором произведена операция (в настоящее время операции производятся в более молодом возрасте при прогрессировании заболевания).

Факторы со стороны клапана:

- вид клапана: наличие или отсутствие турбулентного кровотока и стаза;
- материал: тромбогенный/атромбогенный.

Пациенты с протезом аортального клапана имеют меньший риск тромбоэмболизма по сравнению с пациентами с протезированным митральным кла-

Таблица 1

Виды искусственных клапанов и их тромбогенные свойства

Тип клапана		Модель клапана	Тромбогенность
Механические			
1) Старого поколения	Шаровой	Starr-Edwards, Smeloff-Culter	++++
	Дисковый	Bjork-Shiley, Medtronic Hall	+++
2) Нового поколения	Створчатый	St Jude Medical, Sorin Carbon, Carbomedics	++
Биологические			
1) Гетерографтные		Carpentier-Edwards, Tissue Med (Aspire), Hancock II	+ или ++
2) Гомографтные			+

Таблица 2

Клапанные протезы и риск тромбоземболических осложнений

Тип клапана	Частота тромбоземболических осложнений без антикоагуляции (с антикоагуляцией) на 100 пациентов в год
Митральный механический	5 (2,5)
Аортальный механический	2 (2)
Митральный биопротез	2 (1)
Аортальный биопротез	1 (0,5)

паном. При замене двух клапанов риск значительно повышается, что вероятно связано с большей площадью поверхности клапанных протезов сердца, равно как и с тяжелым заболеванием сердца, потребовавшим замены сразу двух клапанов. Кроме того, после двойного клапанного протезирования значительно повышается риск дисфункции левого желудочка и фибрилляции предсердий.

Наиболее важную роль для предотвращения тромбоземболических осложнений имеет адекватная антикоагулянтная терапия. Оптимальным значением МНО считается то, которое обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект и минимум геморрагических осложнений. Наименьшая частота одновременно и тромбоземболизма, и геморрагических осложнений отмечается при интервале МНО от 2,2 до 3,5 [5]. У пациентов с механическими клапанами следует добиваться значений МНО в пределах 2,5–3,5, у пациентов с биопротезами — 2,0–3,0. Наибольшее число тромботических и геморрагических осложнений связано с неадекватной антикоагулянтной терапией и большим разбросом значений МНО. Данная закономерность особенно характерна при протезах митрального клапана. Это связано с тем, что в развитии тромбоземболических осложнений при наличии протеза аортального клапана большое значение играет активация тромбоцитов, а при наличии протезов митрального клапана — плазменный путь коагуляции. В тоже время применение только антитромбоцитарной терапии для профилактики тромботических осложнений при протезах аортального клапана неэффективно, что свидетельствует об участии в развитие тромбо-

тических осложнений одновременно механизмов плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Вид клапана и материал, из которого он изготовлен, имеют большое значение. Наибольшей тромбогенностью обладают шаровые и дисковые протезы старого поколения, тогда как установка створчатых протезов третьего поколения связана с меньшим риском тромбозов (табл. 1). Клапанные протезы старого поколения обладали свойством создавать участки турбулентного кровотока и значительно активировали тромбоциты. Материалы, из которых изготавливались клапаны, также были более тромбогенны. Частота тромбоземболических осложнений при шаровых клапанах составляет 2,5% в год, при дисковых — 0,7% в год, а при створчатых — 0,5% в год при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 [31].

Хотя современные материалы менее тромбогенны, механические клапаны сердца все равно требуют пожизненной антикоагулянтной терапии [27]. Преимущество заключается лишь в том, что достаточный антикоагулянтный эффект может быть достигнут менее интенсивной антикоагуляцией, соответственно и риск геморрагических осложнений меньше. У пациентов с клапанами последнего поколения не отмечается различий в частоте тромботических осложнений при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 по сравнению с более высоким уровнем МНО [31].

Риск тромбоземболических осложнений выше при наличии протеза митрального клапана по сравнению с аортальным (табл. 2).

Риск тромбоземболических осложнений после установки биопротеза высокий в течение 3 месяцев после операции, что связано с продолжением процессов эндотелизацией и восстановления

Таблица 3

Рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов с искусственными клапанами сердца

Вид клапана	Факторы риска тромбоэмболических осложнений	Антикоагулянтная терапия
Механические клапаны		Пожизненный прием варфарина
	Створчатые клапаны (St Jude Medical), дисковые клапаны (Medtronic-Hall) в аортальной позиции	МНО 2,5 (2,0–3,0)
	Дисковые и створчатые клапаны в митральной позиции	МНО 3,0 (2,5–3,5)
	Пациенты с дополнительными факторами риска тромбоэмболизма (фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размера левого предсердия), пациенты с рецидивами эпизодов тромбоэмболизма несмотря на прием варфарина	Варфарин МНО 3,0 (2,5–3,5) + аспирин 80–325 мг в сутки или дипиридамол (400 мг в сутки)
	Шаровые протезы	Варфарин МНО 3,0 (2,5–3,5) + аспирин 80–100 мг в сутки или варфарин (МНО 3,5–4,5)
Биопротезы клапанов	Митральная и аортальная позиция	Варфарин МНО 2,5 (2,0–3,0) в течение 3 месяцев после операции, затем пожизненно аспирин (80–100 мг в сутки)
	Фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия	Варфарин МНО 2,5 (2,0–3,0) длительно
	Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, при обнаружении при операции тромба в левом предсердии	Варфарин МНО 2,5 (2,0–3,0) в течение 3–12 месяцев + аспирин (80–100 мг в сутки)

баланса системы гемостаза в послеоперационном периоде; в дальнейшем этот риск значительно снижается. У пациентов с биопротезом аортального клапана частота тромбоэмболических осложнений составляет 0,2–2,9% в год, при биопротезе митрального клапана — 0,4–1,9% в год. При механическом протезе аортального клапана риск тромбоэмболий составляет 0,5–2,2% в год, при митральном — 2–3% в год [31].

Риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с биологическими искусственными клапанами значительно повышается при наличии сопутствующих факторов риска тромбозов: фибрилляции предсердий (частота тромбозов достигает 16% в течение первого года после операции), дилатации левого предсердия, наличия пейсмейкера (до 8,3% в год).

Тем не менее, важно подчеркнуть, что ни один из искусственных клапанов, будь то механический или биологический, не является полностью антитромбогенным и требует антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянтная терапия при искусственных клапанах сердца

У больных с механическими клапанами антикоагулянтная терапия показана в течение всей жизни (табл. 3). У пациентов с клапанами последнего поколения антикоагуляция считается достаточной при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 при протезе аортального клапана и МНО 2,5–3,5 при протезе митрального клапана. У пациентов с механическими клапанами первого поколения целесообразно добиваться более высокой степени анти-

коагуляции (МНО 2,5–3,5) в сочетании с приемом аспирина (80–100 мг в сутки) [16], в то время как по другим данным рекомендуется поддержание более высокого уровня МНО (3,5–4,5) [5]. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболические осложнения в анамнезе, фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размера левого предсердия, рецидивы эпизодов тромбоэмболизма несмотря на прием варфарина) рекомендуется поддержание МНО на уровне 2,5–3,5 и дополнительно применение аспирина (80–100 г в сутки). При рецидивирующих тромбозах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии в сочетании с антиромбоцитарной терапией надо всерьез рассмотреть вариант репротезирования. У пациентов с кровотечениями на фоне антикоагулянтной терапии при МНО менее 4,5 следует исключать другие причины геморрагических осложнений (в том числе онкологические заболевания, тромбоцитопению).

При биологических клапанах антикоагулянтная терапия применяется в течение первых 3 месяцев после операции. В связи с тем, что биопротезы по сравнению с механическими клапанами ассоциируются с гораздо меньшим риском тромбоэмболических осложнений, а прием варфарина с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 также эффективен, но более безопасен, у пациентов с биологическими протезами рекомендуется прием варфарина в меньших дозах (целевое МНО 2,0–3,0). В начале применения варфарина рекомендуется введение НГ или НМГ до установления МНО в пределах терапевтических значений как мини-

Таблица 4

Сравнение свойств биологических и механических клапанов

	Биологические клапаны	Механические клапаны
Долговечность	Ограничена (10–12 лет)	Не ограничена
Тромбоэмболические осложнения	Низкий риск	Высокий риск при отсутствии антикоагуляции
Потребность в антикоагулянтной терапии	Нет, кроме первых 3 месяцев после имплантации	Обязательна пожизненная терапия
Геморрагические осложнения	Практически нет	Есть
Гемодинамические свойства	Хорошие–отличные	Отличные
Повреждение во время беременности	Есть	Нет
Потери плода	Нет	Увеличение
Преждевременные роды	Практически нет	Увеличение
Недоношенность	Практически нет	Увеличение

мум в течение двух дней. В дальнейшем рекомендуется антитромбоцитарная терапия (аспирин 80–100 мг в сутки). У пациентов с фибрилляцией предсердий, дисфункцией левого желудочка или с размерами левого предсердия более 55 мм рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия (МНО 2,0–3,0). При наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе, тромбозе левого предсердия, сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с биопротезами рекомендуется длительное применение варфарина в средних дозах (МНО 2,5–3,5) в сочетании с антитромбоцитарной терапией (аспирин 80–100 мг в сутки) [3].

Выбор искусственных клапанов сердца у беременных и женщин детородного возраста

При выборе клапана, который будет использован для протезирования у беременной или у женщины детородного возраста, учитывается долговечность, гемодинамические и тромбообразующие свойства клапана. Вопрос о выборе клапана до сих пор остается до конца не решенным [29]. Это связано с тем, что на сегодняшний день еще не существует искусственных клапанов сердца с идеальными свойствами: у каждого клапана есть свои недостатки и преимущества (табл. 4).

Так, механические клапаны прочны, характеризуются отличными гемодинамическими свойствами, но требуют пожизненной терапии антикоагулянтами.

Используется три вида биопротезов: гетерографтные (в основном, свиные), гомографтные (биопротезы из трупного перикарда) и аутографтные (изготовленные с использованием собственных тканей пациента). Наиболее изучено применение у беременных свиных гетеротрансплантатов [22]. Биопротезы не требуют пожизненной антикоагулянтной терапии; риск тромбоэмболических осложнений высокий лишь в первые 3 месяца после операции в связи с наличием незащищенного клапанного кольца, которое подвергается посте-

пенной эндотелизации. В тоже время применение биопротезов связано с повышенным риском нарушения их функций и худшими гемодинамическими свойствами по сравнению с искусственными клапанами. Следует помнить о том, что летальность после повторной операции по протезированию клапанов сердца высока и составляет по разным данным от 3,8 до 8,7% [25, 24]. Показано, что по крайней мере половина свиных клапанов, имплантируемых женщинам репродуктивного возраста через 10 лет требует замены, а через 15 лет функция биопротеза нарушается у 90% пациентов [11]. Согласно большинству исследований беременность связана с повышением риска нарушения функции биопротеза, причем риск дегенерации клапана значительно увеличивается при повторной беременности [6]. Нарушение функции биопротезов во время беременности по обобщенным данным мировой литературы составляет 24% [15]. Операция по замене клапана потребовалась у 59% рожавших женщин и у 19% нерожавших [25].

Риск нарушения функции биопротеза митрального клапана в 7 раз больше по сравнению с биопротезом аортального и трикуспидального клапана [13]. Кроме того, при протезировании митрального клапана наблюдается высокий риск развития аритмий. Нарушения ритма являются фактором риска тромбоэмболических осложнений и требуют антикоагулянтной терапии. В данном случае, пациенты с биопротезами лишаются главного преимущества — отсутствия необходимости длительной антикоагулянтной терапии. Таким образом, использование биопротезов митрального клапана, особенно у молодых пациентов, нецелесообразно. Вопрос о применении биопротезов аортального клапана у женщин детородного возраста требует дальнейших исследований.

Ведение беременных с протезированными клапанами сердца

Риск беременности и родов у больных, перенесших протезирование клапанов сердца, явля-

ется неодинаковым и зависит от многих причин, среди которых определены следующие факторы высокого риска:

- тяжелое исходное состояние больной (недостаточность кровообращения более чем I степени, мерцательная аритмия, легочная гипертензия, атрио- и кардиомегалия);
- сопутствующие некоррегированные пороки сердца;
- тромбоэмболические осложнения или бактериальный эндокардит в анамнезе;
- параклапанная фистула;
- активная фаза ревматизма;
- многоклапанное протезирование;
- малый срок (менее 1 года после операции на сердце);
- низкая (удовлетворительная или неудовлетворительная) оценка результата операции.

На основании собственного многолетнего опыта, факторов высокого риска, показателей кардиореспираторной системы, гемостаза, исходов беременности для матери и плода, выделены 3 степени риска осложнений беременности и родов у женщин с протезированными клапанами сердца.

I степень риска. Больные, перенесшие протезирование аортального клапана с хорошим результатом (при отсутствии факторов высокого риска) и нормальными показателями кардиореспираторной системы. Риск кардиальных, тромбоэмболических, акушерских и перинатальных осложнений минимален. Беременность условно допустима, поскольку перечисленные осложнения гестационного процесса полностью предотвратить невозможно.

II степень риска. Больные, перенесшие протезирование митрального клапана с хорошим результатом (при отсутствии факторов высокого риска). Беременность противопоказана из-за высокой опасности развития сердечной недостаточности и тромботических осложнений. В случае категорического отказа больной от прерывания беременности при нормальных или близких к ним показателях кардиореспираторной системы и обеспечения специализированного наблюдения возможно доношивание беременности.

III степень риска. Больные, перенесшие многоклапанное протезирование, а также после одноклапанного протезирования при наличии одного или нескольких факторов риска. Течение беременности у этих больных, как правило, неблагоприятное за счет высокой частоты кардиологических, специфических, акушерских и перинатальных осложнений. Больные, перенесшие многоклапанное протезирование, имеют наихудшие показатели, как материнской, так и младенческой смертности. Потеря детей, включая само-

произвольные аборты, составляет у них 70–80%. Беременность женщинам этой группы категорически противопоказана.

Важно подчеркнуть, что правильное решение вопроса о возможности пролонгирования беременности имеет ключевое значение. Даже у больных, у которых непосредственный результат операции на сердце хирурги расценивают как хороший, степень риска вынашивания беременности может быть очень высокой. По данным анализа Смирновой Л. М. (1994 г.) [2] отдаленная летальность при наблюдении в течение 7 лет за 50 пациентками с механическими протезами клапанов сердца после родов составила 18% [20]. Все смерти были зарегистрированы у больных с митральными протезами или с многоклапанным протезированием в течение 1–2 лет после родов и были связаны с в основном с тромбозом искусственного клапана. Таким образом, гестационный процесс оказывает неблагоприятное влияние на состояние больных с протезированными клапанами сердца, являясь одним из видов максимальной нагрузки на организм и вызывая существенную перестройку кардиореспираторной системы и системы гемостаза [33].

Ведение беременных с механическими клапанами сердца весьма проблематично, так как эти пациентки традиционно составляют группу высочайшего риска по развитию тромбоэмболических осложнений [32]. Следует учитывать, что и вне беременности искусственные клапаны — прямое показание к пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако если вне беременности антикоагуляция обеспечивается оральными антикоагулянтами — производными кумарина (в основном, это варфарин в большинстве стран), то во время беременности — гепарином. В мировой практике все еще недостаточно данных об адекватной, безопасной и эффективной противотромботической терапии у женщин с искусственными клапанами сердца во время беременности [8].

Влияние противотромботических препаратов на плод.

НГ и НМГ не проникают через плаценту и, следовательно, не обладают тератогенными свойствами и не повышают риска геморрагических осложнений у плода. В тоже время возможность геморрагических осложнений в области плаценты не исключается.

В отличие от гепарина, варфарин способен проникать через плацентарный барьер и оказывать тератогенное влияние на плод, особенно в первом триместре беременности. Тератогенный эффект может проявиться развитием так называемой варфариновой эмбриопатии (назальной гипоплазии, хондродисплазии, атрофии зрительного нерва, микроцефалии, отставанием в умственном

развитии). Применение варфарина на ранних сроках беременности увеличивает риск синдрома потери плода (в основном, спонтанных аборт). Кроме того, проникая через плацентарный барьер, непрямые антикоагулянты могут способствовать развитию геморрагических осложнений у плода, особенно во время родов. Точная частота эмбриопатических эффектов варфарина не изучена и составляет по данным разных авторов от 1,3% до 6,4 и 7,4% [7, 14]. Существует мнение, что тератогенный эффект варфарина является дозозависимым и проявляется при приеме более 5 мг варфарина в сутки [10]. Длительное наблюдение за детьми, матери которых принимали непрямые антикоагулянты в течение беременности, показало, что у таких детей повышен риск развития минимальной неврологической дисфункции и снижение интеллекта (IQ менее 80%) [9].

В связи с высоким риском преждевременных родов у пациенток с искусственными клапанами сердца, варфарин должен быть отменен не позже, чем на сроке 35–36 недель беременности и заменен на гепарин для предотвращения развития кровотечений у матери и геморрагических осложнений у плода во время родов/кесарева сечения [13, 30]. Беременные в III триместре с адекватной антикоагуляцией варфарином могут дать катастрофические кровотечения при неотложной акушерской ситуации, такой как отслойка плаценты, или при ургентном кесаревом сечении, а также при наложении щипцов. Варфарин имеет пролонгированный эффект, который нельзя быстро реверсировать. При назначении витамина К реверс достигается в течение 24 часов. Единственным быстрым методом лечения при кровотечении является переливание свежезамороженной плазмы, которая восполняет недостаток витамин-К-зависимых факторов немедленно. Однако такое лечение не будет эффективно для большого дефицита витамин К-зависимых факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень витамин К-зависимых факторов возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин. Учитывая это важное обстоятельство, необходимо произвести родоразрешение наименее травматичным способом во избежание внутренних кровотечений у плода. В экстремальных случаях витамин К вводят плоду трансамниотическим путем.

Противотромботическая терапия у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности.

Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (АССР 2008) принятие решения об антикоагулянтной терапии во время беременности основывается на типе протеза,

позиции клапана, наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе и предпочтении пациентки (уровень доказательности 1С). Возможно принятие нескольких альтернативных решений:

1. Весь период беременности вводить лечебную дозу НМГ 2 раза в сутки (уровень доказательности 1С) для достижения анти-Ха через 4 ч после п/к инъекции 1,0–1,2 (уровень доказательности 2С).
2. Весь период беременности применять лечебную дозу НГ 2 раза в сутки (17 500–20 000 ЕД подкожно, целевые значения АЧТВ через 6 часов после введения препарата не менее 2,0, целевые значения анти-Ха-активности 0,35–0,75 Ед/мл) (уровень доказательности 1С).
3. Перевод пациентки на НГ или НМГ до 13 нед. беременности с последующим переводом ее на варфарин и повторным переходом на НГ или НМГ до родов (уровень доказательности 1С).

Либо варфарин весь период беременности с переходом на НГ или НМГ перед родами в случае наличия протезов старых конструкций в митральной позиции, наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе. В случае высокого риска тромбоза клапана и/или тромбоемболий рекомендуется добавить ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут. (Уровень доказательности 2С).

Согласно систематическому обзору Chan W. и соавт. (2000) [7] при сравнении трех вариантов ведения беременных с искусственными клапанами сердца (в первой группе пациенток применялись непрямые антикоагулянты в течение всей беременности, во второй группе — НГ в период с 6 по 12 неделю беременности с последующим переходом на варфарин, в третьей группе — НГ в течение всей беременности; при этом во всех группах во вторую половину третьего триместра применялся гепарин) было показано, что риск варфариновой фетопатии составляет 6,4% и не повышается во второй и в третьей группе пациенток. Частота осложнений со стороны плода (спонтанные аборты, преждевременные роды, неонатальная смертность) между группами не отличалась. Самый низкий риск тромбоэмболических осложнений наблюдался при применении варфарина в течение всей беременности (3,9%) и повышался до 9,2% во второй группе пациенток. Это свидетельствует о том, что варфарин обладает преимуществом по сравнению с гепарином для профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца.

При применении варфарина целевое МНО должно составлять 3,0 (от 2,5 до 3,5). МНО 2,0–3,0 является достаточным у пациенток со створчатыми клапанами последнего поколения

в аортальной позиции при отсутствии дисфункции левого желудочка и аритмий [34]. У женщин с протезами первого поколения и/или дополнительными отягочающими факторами (тромбоэмболиями в анамнезе, нарушениями сердечного ритма и т. д.) стоит добиваться более высокого уровня антикоагуляции (2,5–3,5).

Сообщение о высоком уровне тромбоэмболизма на фоне терапии гепарином у беременных с искусственными клапанами сердца по сравнению с варфарином могут объясняться неадекватностью дозы гепарина и отсутствием контроля гепаринотерапии. Следует учитывать, что беременные с искусственными клапанами сердца не чувствительны к средним дозам гепарина. Поэтому ведение таких беременных требует особого внимания, поскольку недостаточная доза гепарина ассоциируется с неудачами в лечении. Чтобы избежать тромбоэмболических осложнений, необходимы адекватная первоначальная гепаринизация и тщательный мониторинг терапии. Переход с варфарина на гепарин рекомендуется проводить в условиях стационара для обеспечения строго контроля антикоагулянтной терапии [13, 30]. Хотя терапевтическая доза гепарина подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раз от контрольного времени, она считается недостаточной для обеспечения противотромботического эффекта у беременных с искусственными клапанами сердца, и потому необходимо добиваться удлинения АЧТВ по меньшей мере в 2 раза от контрольного времени. Начальная доза гепарина в антенатальном периоде, как правило, составляет 17 500–20 000 Ед каждые 12 часов п/к с достижением через 6 часов после инъекции терапевтического уровня АЧТВ.

Пациентки с искусственными клапанами первого поколения (шаровыми клапанами) могут оказаться резистентными к терапии средними дозами гепарина. У таких пациенток рекомендуется достижение АЧТВ в 2–3 раз больше нормы. Внутривенное применение гепарина, вероятно, позволяет достигнуть более постоянных терапевтических значений АЧТВ по сравнению с подкожным применением НГ, однако постоянное внутривенное введение препарата повышает риск развития эндокардита [13].

Все больше данных появляется о применении НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца. НМГ обладает рядом преимуществ перед НГ (высокая биодоступность, удобство применения, длительное действие, более предсказуемая антикоагулянтная активность). Применение НМГ связано с меньшим риском побочных эффектов (гепарин-индуцированная

тромбоцитопения, остеопороз) а также с отсутствием негативных эффектов на плод. Однако опасения вызывают данные о достаточно высокой частоте тромбоэмболических осложнений при применении НМГ у беременных с искусственными клапанами. Так, по данным *Oran et al.* (2002) [23] тромбоз клапанов наблюдался у 8,6% пациенток, применяющих НМГ во время беременности. Однако существует предположение, что в большинстве случаев неудачи терапии НМГ обусловлены неадекватным подбором дозы и контролем антикоагуляции. По данным систематического обзора *Oran et al.* (2002) 9 из 10 пациенток с тромбоэмболическими осложнениями получали фиксированные дозы НМГ, тогда как среди 51 беременной, у которых НМГ применялся под контролем анти-Ха-активности тромбоз произошел только в одном случае. Во избежание тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при применении НМГ во время беременности следует руководствоваться следующими принципами. Вследствие усиленного клиренса НМГ и увеличения объема его распределения должен применяться во время беременности 2 раза в сутки. Целевые значения анти-Ха активности является 1,0–1,2 через 4–6 часов после подкожной инъекции. Контроль анти-Ха активности должен проводиться не реже двух раз в неделю.

При ведении пациенток с искусственными клапанами сердца мы по возможности старались переходить с варфарина на НМГ в высоких дозах. В качестве одного из ведущих методов оценки состояния системы гемостаза до назначения НМГ использовался маркер тромбофилии D-димер. Кроме того, D-димер применялся в качестве одного из методов диагностики тромбоза клапанов сердца, для оценки эффективности терапии тромбоза, для контроля эффективности профилактики и для корректировки дозы НМГ. При анализе исходов беременности у 60 пациенток с искусственными клапанами сердца, у которых мы применяли низкомолекулярный гепарин в лечебных дозах с постоянным контролем маркеров тромбофилии, ни одного случая тромбоэмболических и геморрагических осложнений, связанных с НМГ, мы не выявили.

Доказано, что длительное применение гепарина подкожно 2 раза в сутки в дозах, достаточных для поддержания терапевтического уровня в крови, также эффективно, как и длительное применение варфарина (МНО 2,5–3,5) для лечения острого венозного тромбоза [21]. Однако такие дозы гепарина могут быть менее эффективны, чем варфарин для предупреждения артериального тромбоза у беременных с искусственными

клапанами сердца. В связи с этим, разумно рекомендовать наряду с гепарином аспирин в низких дозах (80–100 мг в день) на протяжении беременности. По данным последних исследований, включающих более 9000 пациенток, терапия аспирином в дозе менее 150 мг во втором и третьем триместре беременности является безопасной. Применение более высоких доз аспирина, а также безопасность использования аспирина в первом триместре беременности до конца не изучена. При применении аспирина в дозе более 325 мг в сутки повышает риск кровотечений в неонатальном периоде у ребенка [16]. Применение низких доз аспирина является безопасным у беременных и является важным этапом профилактики тромбоэмболических осложнений, особенно у пациенток с АФС. Следует учитывать, что наибольшего эффекта у пациенток с АФС удастся достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании Kutteh (1996) [18] рождение живых детей наблюдалось у 44 % женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80 % женщин при применении одновременно аспирина и НМГ [3].

Выбор метода родоразрешения при искусственных клапанах сердца.

Выбор способа родоразрешения при наличии искусственных клапанов сердца определяется состоянием пациентки к сроку родов: степенью недостаточности кровообращения, эффективностью медикаментозной терапии, активностью ревматического процесса, характером специфических осложнений во время беременности, сопутствующей экстрагенитальной патологией, степенью тяжести плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода.

Роды через естественные родовые пути возможны при компенсированном состоянии сердечно-сосудистой системы, благоприятной акушерской ситуации. Особое внимание следует уделить обезболиванию родов, так как болевые импульсы способствуют увеличению нагрузки на сердце. При этом следует помнить о том, что для профилактики развития эпидуральной гематомы НМГ должен быть отменен за 24–18 часов до родов [13]. В случае ведения родов через естественные родовые пути у пациенток III степени риска возможно наложение акушерских щипцов для выключения потуг.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке помимо *акушерских показаний* (тазовое предлежание плода, предложение плаценты, тяжелые формы гестоза, синдром задержки внутриутробного роста плода и т. д.) проводят по следующим *специфическим кардиальным показаниям*:

- клиническое ухудшение состояния больных: нарастание симптомов недостаточности кровообращения, подтвержденное результатами функционального исследования кардиореспираторной системы, отсутствие стабильного эффекта от медикаментозной терапии;
- активная фаза ревматизма;
- возникновение специфических осложнений во время беременности (артериальные тромбозы, бактериальный эндокардит и др.);

Перед операцией с больной согласовывают вопрос о стерилизации, считая ее показанной всем больным, перенесшим протезирование клапанов при ревматическом пороке сердца.

Дородовая подготовка к родоразрешению включает в себя лечение в условиях специализированного кардиоакушерского стационара не менее 4–5 недель до родов, повторную оценку состояния сердечно-сосудистой системы (ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование, чреспищеводное Эхо-КГ при необходимости), перевод с непрямого антикоагулянта на гепарин не позже 35–36 недель беременности; коррекцию кардиальной терапии (бета-блокаторы, сердечные гликозиды и др.).

Во время дородовой подготовки необходима оценка состояния системы гемостаза в динамике. Особенно важное значение контроль системы гемостаза имеет во время перевода пациентки с непрямого антикоагулянта на НГ/НМГ. Именно в этот период замены препарата и подбора адекватной дозировки имеется наиболее высокий риск колебаний гемостазиологических параметров, что влечет за собой повышенный риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Важно отметить, что НМГ не влияют на такие показатели коагулограммы, как АЧТВ, протромбиновое время, МНО. Для контроля терапии НМГ используется определение анти-Ха-активности и динамическое определение маркеров тромбофилии: D-димера, комплексов тромбин–антитромбин (ТАТ), фрагментов протромбина F1+2. На значения МНО следует ориентироваться лишь в одном случае — при применении непрямого антикоагулянта. В случае выявления подострой формы синдрома ДВС накануне и/или во время родоразрешения показано переливание свежезамороженной плазмы (профилактика коагулопатического кровотечения и образования гематом).

Отмена НМГ производится за 24 до кесарева сечения или непосредственно перед родами. При вступлении в роды на фоне приема вафарина производится кесарево сечение. Возобновляют применение НМГ/НГ через 4–6 часов после родоразрешения.

На фоне антикоагулянтной терапии у больных отмечается повышенная кровоточивость из периферических сосудов при травме мягких родовых путей с образованием гематом. В связи с этим больные с клапанными протезами нуждаются в более тщательном проведении мероприятий по предупреждению травм родовых путей, а при ушивании травм — в тщательном гемостазе во избежание образования гематом.

В послеродовом периоде возобновляют назначение варфарина, при этом гепарин должен назначаться одновременно с непрямой антикоагулянт до тех пор, пока МНО не достигнет уровня 2,0 или более при двукратном определении в период не менее 48 часов, но не меньше 5 дней. Это связано с тем, чем подавление синтеза витамин-К зависимых антикоагулянтных факторов (протеина С и S) происходит быстрее, чем подавление синтеза прокоагулянтных факторов (II, VII, IX и XI), что может привести к развитию парадоксальных тромбозов. Первые 2 недели — 1 месяц необходим тщательный мониторинг дозы варфарина с установлением терапевтического интервала МНО.

В послеродовом периоде родильницы вновь могут принимать варфарин, даже если кормят грудью. Значительная секреция варфарина в грудное молоко отсутствует, а обнаруживаемые метаболиты варфарина не вызывают антикоагуляцию у новорожденного. Как уже указывалось, то же нельзя отнести к фенидиону (фенилину): применение его кормящей матерью является причиной тяжелых кровотечений у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании [9].

Вопрос об исключении лактации должен решаться в зависимости от тяжести состояния больной (стадии недостаточности кровообращения II, обострения ревматизма, специфических осложнений).

Осложнения у пациенток с протезированными клапанами сердца во время беременности

Результаты клинических наблюдений за течением и исходом беременности у больных с протезированными клапанами сердца позволили выявить присущие им осложнения гестационного процесса: кардиологические, специфические, акушерские и перинатальные. Такая классификация была создана Л. М. Смирновой [2] на основе анализа течения беременности более чем у 200 пациенток с искусственными клапанами сердца. Кардиологические осложнения включают нарастание признаков сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма, реактивацию ревматического процесса. Среди акушерских

осложнений наиболее характерным является развитие гестоза, что можно объяснить имеющимися сосудистыми нарушениями, тромбофилией, недостаточностью кровообращения и синдромом ДВС, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной задержкой роста плода, гипоксией плода. Этому способствуют прогрессирующая недостаточность кровообращения, хронический ДВС-синдром, прогрессирующий гестоз, а также исходно имеющаяся тромбофилия и циркуляция антифосфолипидных антител. Частым осложнением беременности является угроза ее прерывания, что связывается в настоящее время с циркулирующей АФА у беременных с протезированными клапанами сердца и наличием тромбофилии другого генеза. Патологическая кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах возникала в несколько раз чаще, чем у здоровых рожениц. У детей часто наблюдается недоношенность, асфиксия при рождении, гипотрофия, признаки нарушения мозгового кровообращения, геморрагический синдром. Согласно проведенному нами анализу исходов беременной у 290 женщин с искусственными клапанами сердца, у 15% детей были выявлены стигмы дисэмбриогенеза, а у 5,5% детей было обнаружено сочетание 3 и более признаков. Подобные «малые аномалии» развития наиболее часто выявлялись у детей с задержкой внутриутробного развития. Одной из причин этого явления может быть широкое использование фенилина в этой популяции беременных. Геморрагический синдром в основном развивается у недоношенных новорожденных, перенесших острую и хроническую гипоксию, с признаками задержки роста. Тяжелый геморрагический синдром, приведший к летальному исходу, является результатом тяжелой внутриутробно развившейся формы ДВС-синдрома и трансплацентарного перехода непрямых антикоагулянтов (фенилина) при их неадекватном применении у матерей.

Наименьший риск развития кардиологических, специфических, акушерских и перинатальных осложнений отмечается у больных после протезирования аортального клапана с хорошими результатами, при отсутствии сердечно-легочной недостаточности во время беременности. В то же время у беременных с протезом митрального клапана и у пациенток после многоклапанного протезирования беременность приводит к ухудшению показателей кардио-респираторной системы и системы гемостаза, и, следовательно, к высокой частоте осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плодов [33, 26].

К специфическим осложнениям после протезирования клапанов сердца относятся тромбоэмболические осложнения, тромбоз протеза, инфекци-

онный эндокардит протезов, нарушение функции искусственных клапанов сердца, паравальвулярные фистулы и внутрисосудистый гемолиз.

Основным специфическим осложнением протезирования клапанов сердца являются тромбозы. Ни один из искусственных клапанов (даже биологический) не предохраняет от тромбозов в послеоперационном периоде, но риск их в настоящее время значительно уменьшен благодаря усовершенствованию протезов и адекватной антикоагулянтной терапии. Тромбоз протеза и тромбозы являются наиболее тяжелыми осложнениями у больных с протезированными клапанами сердца и служат основной причиной гибели этих пациентов.

Частота тромботических осложнений варьирует по данным разных авторов, составляя у пациентов с механическими клапанами и адекватной антикоагулянтной терапией от 0,5–0,7% до 1,9–3% пациентов в год при замене аортального клапана и от 0,5–0,9% до 2,8–5% пациентов в год при замене митрального клапана [19]. При беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца частота тромботических осложнений достигает 7–23% (в среднем — 13%), причем в 50% наблюдается тромбоз самого искусственного клапана [13]. Риск тромбозов головного мозга у пациентов с тромбозом клапанов сердца составляет 12%. Наиболее часто развитие тромбоза искусственных клапанов сердца связано с неадекватной антикоагулянтной терапией (в 50–70%).

Более низкая скорость кровотока через митральный протез по сравнению с аортальным способствует более частому развитию тромботических осложнений у пациентов с митральными протезами. При беременности риск тромботических осложнений значительно повышается, что обусловлено естественным состоянием гиперкоагуляции. Развитию тромботических осложнений также способствует недостаточность кровообращения, нарушения сердечного ритма, увеличение размеров полостей сердца и дисфункция левого желудочка, активация ревматизма, присоединение эндокардита, прогрессирование гестоза. Кроме того, беременность является критическим периодом, когда клинически проявляются генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром. Даже при казалось бы адекватной терапии непрямых антикоагулянтами с поддержанием целевых показателей МНО при расширенном исследовании системы гемостаза с определением маркеров тромбофилии у беременных с искусственными клапанами сердца часто выявляется волнообразное течение ДВС-синдрома с переходом хронической формы в подострую. Одной из причин

этого явления является циркуляция антифосфолипидных антител у таких больных. Причиной высокой частоты циркуляции АФА у пациентов с протезированными клапанами сердца нередко является подострый ревматический процесс, перенесенный эндокардит, очаги хронической инфекции. Циркуляция АФА является одной из причин «плавающих» показателей системы гемостаза на фоне антикоагулянтной терапии, трудностей подбора адекватных дозировок препаратов и причиной их неэффективности. Таким образом, причиной повышенной кровопотери, которая характерна при родоразрешении женщин с искусственными клапанами сердца (коагулопатические кровотечения во время кесарева сечения, гематомы в области травм родовых путей и передней брюшной стенки), может быть связана не с вызванной антикоагулянтами гипокоагуляцией, а с переходом длительно текущего ДВС-синдрома в подострую и острую форму в условиях его недостаточной или неправильной коррекции. Поэтому в случае повышенных маркеров тромбофилии (D-димер, F1+2, ТАТ) даже при адекватных показателях МНО на фоне применения непрямых антикоагулянтов необходимо рассмотреть вопрос о переводе пациентки на низкомолекулярный гепарин с динамическим контролем показателей системы гемостаза в связи с высоким риском тромботических и тромботических осложнений в подобной ситуации. Важно отметить, что показатели общесистемных тестов у беременных с протезированными клапанами для прогнозирования тромботических осложнений имеют очень ограниченное значение и позволяют зарегистрировать изменения лишь при развернутой картине осложнений. Выявляющаяся резкая гиперактивность тромбоцитарного гемостаза у большинства беременных с искусственными клапанами сердца является обоснованием для назначения низких доз аспирина, особенно у больных из группы высокого риска по развитию тромботических осложнений (митральная позиция протезированного клапана, протезы старого образца) при выявлении гиперагрегации. В случае выявления выраженных признаков ДВС-синдрома накануне родов и во время родоразрешения показано применение свежезамороженной плазмы с целью коррекции системы гемостаза и предотвращения как коагулопатических кровотечений, так и тромботических осложнений. Ситуация значительно усугубляется, если пациентка родоразрешается на фоне применения непрямых антикоагулянтов [12]. Наличие длительно текущего хронического ДВС-синдрома, невозможность быстрого прекращения эффектов непрямого антикоагулянта, возможная его кумуляция, неконтролируемое его

воздействие этих на систему гемостаза в условиях стресса, обусловленного родами или оперативным вмешательством, могут привести к стремительному развитию коагулопатии и декомпенсации системы гемостаза с катастрофическими последствиями. Поэтому, учитывая повышенный риск преждевременных родов у больных с протезированными клапанами, часто возникающую у них необходимость в досрочном родоразрешении по кардиальным и акушерским показаниям (прогрессирование гестоза, фетоплацентарной недостаточности), передов на низкомолекулярный гепарин должен осуществляться не позже 35–36 недель беременности.

Наша кафедра располагает одним из самых обширных материалов по ведению беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца. С 1969 года на базе кардиологического родильного дома № 67 г. Москвы были проведено более 300 родов у женщин с этой патологией. Мы проанализировали 7 случаев тромбозов механических клапанов сердца во время беременности, которые были зарегистрированы в период с 2000 по 2008 год на базе родильного дома № 67. Возраст пациенток составил от 20 до 30 лет (средний возраст 25,7 лет). В 6 случаях наблюдался тромбоз клапанов в митральной позиции, в одном случае — в трикуспидальной. В 3 случаях наблюдался тромбоз шарового клапана, в 1 случае — дискового, в 3 случаях — створчатого. У одной пациентки были протезированы одновременно митральный и аортальный клапан. Тромбоз клапана у всех пациенток был подтвержден при помощи чреспищеводной ЭхоКГ. У всех пациенток проводилось определение генетических форм тромбофилии: мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, полиморфизмов генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 675 4G/5G, тканевого активатора плазминогена t-PA I/D, фибриногена — 455 G/A, рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa 434 C/T, GPIa 807 C/T, GP IIIa 1565 T/C, рецепторов ангиотензина II 1166A/C, ангиотензиногена 704 T/C, фактора Хагемана 46C/T. У всех пациенток были определены маркеры АФС: волчаночный антикоагулянт (ВА), антикардиолипины (аКЛ), анти-бета2-гликопротеин I, антитела к аннексину V и протромбину.

Пациентки были доставлены в стационар с подозрением на тромбоз клапанов при сроке 8–28 недель беременности. Осложнения беременности в анамнезе, включая внутриутробную задержку развития плода, тяжелые формы гестозов, преждевременные роды, антенатальную гибель плода, синдром потери плода были выявлены у 3 пациенток, 3 пациентки были первородящими. У 4 пациенток наблюдались тромбоземболические

осложнения в анамнезе: инсульт у 2 пациенток (у 1 из них 2 инсульта в анамнезе), илеофemorальный тромбоз после кесарева сечения в 1 случае, тромбоз почечной и селезеночной вены в 1 случае. Во время беременности 5 пациенток получали непрямые антикоагулянты (МНО 2,5–3,5), 2 пациентки получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) в низких дозах. Одна пациентка в течение месяца во время беременности не принимала никакие антикоагулянты. Ни у одной пациентки не наблюдалось развития тяжелой сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики. После диагностики тромбоза клапана пациентки получали НМГ в высоких дозах (фраксипарин 1 г/сут). Тяжелые геморрагические осложнения на фоне терапии НМГ наблюдались у 1 пациентки: субдуральная гематома развилась через 2 дня после перехода с фенилина на НМГ и была успешно дренирована. Беременность закончилась рождением живого ребенка у 2 пациенток (28,6%), у остальных пациенток беременность была прервана до 28 недель беременности. Одна пациентка умерла через 48 часов после операции по замене клапана и кесарева сечения (обе операции приводились одномоментно). При аутопсии была выявлена тромбоземболия легочной артерии и окклюзия церебральных сосудов. У всех пациентов выявлялись маркеры хронического ДВС-синдрома и гиперфункция тромбоцитов. Повышенный уровень D-димера (от 1 до 4 мкг/мл при норме < 0,5 мкг/мл) выявлен у всех пациенток, что позволяет сделать вывод о выраженной активации коагуляции. В 100% случаев были выявлены АФА и мультигенная тромбофилия (4 гетерозиготные формы одновременно у 6 пациенток и 5 генетических форм тромбофилии, включая 1 гомозиготную форму у 1 пациентки). Мутация MTHFR C677T гетерозиготная форма (+/-) выявлена у 5 пациенток, гомозиготная форма (+/+) — у 1 пациентки, полиморфизм генов PAI-1 675 4G/5G +/- в 3 случаях, PAI-1 675 4G/5G +/- в 3 случаях, t-PA I/D +/- и +/- в 2 случаях, фактора Хагемана 46C/T +/- и +/- у 1 пациентки, фибриногена — 455G/A +/- и +/- у 1 и 3 пациенток соответственно, FV Leiden +/- в 1 случае, мутация протромбина G20210A +/- у 2 пациенток, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa 434 C/T +/- и рецепторов ангиотензина II 1166A/C +/- в 1 случае. ВА, анти-бета2-гликопротеин I, аКЛ, антитела к аннексину V и протромбину выявлены у 3, 6, 2, 3 и 1 пациентки соответственно.

Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы:

Основными причинами развития тромбоземболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца являются:

- естественное состояние гиперкоагуляции, характерное для беременности;
- неадекватный контроль/полное отсутствие антикоагулянтной терапии во время беременности;
- наличие генетических и приобретенных дефектов гемостаза.

Выявление АФС и мультигенных форм тромбофилии в 100% случаев позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромбозов клапанов во время беременности. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС. Возможный патогенез тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности представлен в схеме 1.

Крайне важным является адекватный контроль терапии у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности. Значительное повышение уровня D-димера у всех пациенток

позволило заподозрить наличие тромбоэмболических осложнений.

При планировании беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца мы считаем целесообразным проведение анализа на генетические формы тромбофилии и АФС. Это позволит более точно прогнозировать риск развития тромбоэмболических и акушерских осложнений, а также помет подобрать более адекватную антикоагулянтную терапию. Так, по последним данным литературы есть сведения о неэффективности варфарина для профилактики рецидива тромбозов до 50% случаев [17]. При этом наиболее эффективной, патогенетически обоснованной тактикой профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС является комбинированная терапия НМГ и с низкими дозами аспирина [18]. НМГ предлагается также в качестве препарата выбора у пациентов с АФС, резистентных к терапии варфарином [17]. Однако безопасность и эффективность применения НМГ во время беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца и аномалиями гемостаза требует дальнейшего изучения.



Схема 1. Патогенез тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца

Заключение

В заключение следует отметить, что пациентки с искусственными клапанами сердца представляют группу высокого риска по развитию как тромбоемболических, так и геморрагических осложнений. В первом триместре беременности возможен переход на низкомолекулярный гепарин до 13 недели, так как тератогенные эффекты варфарина реализуются в период с 6 по 12 неделю беременности, под контролем анти-Ха активности и D-димера. Во втором триместре возможно применение варфарина с регулярным контролем МНО и D-димера, при этом повышение маркеров тромбофилии может быть первым проявлением неэффективности терапии, что требует ее коррекции или замены на низкомолекулярные гепарины. Не позже 35–36 недели необходимо повторно осуществить переход на низкомолекулярный гепарин с целью предотвращения геморрагических осложнений у матери и плода. В послеродовом периоде пациентку вновь необходимо переключить на варфарин, при этом период одновременного применения варфарина и НМГ должен быть не менее 7 дней вследствие более быстрого подавления синтеза витамин-К-зависимых антикоагулянтных факторов, чем прокоагулянтных, и наличия риска парадоксальных тромбозов [1]. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом в анамнезе важное значение для оценки рисков, подбора антикоагулянтной профилактики и прогнозирования исходов имеет определение антифосфолипидных антител и генетических форм тромбофилии.

Литература

- Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
- Смирнова Л. М. Беременность и роды после протезирования клапанов сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
- A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement / Turpie A. G. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, N 8. — P. 524–529.
- Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves / Elkayam U. [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 9, N 2. — P. 107–115.
- Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / Salem D. N. [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 126, N 3, suppl. — P. 457S–482S.
- Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups / Jamieson W. R. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1988. — Vol. 46, N 2. — P. 155–162.
- Chan W. S., Anand S., Ginsberg J. S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160, N 2. — P. 191–196.
- Chesebro J. H., Adams P. C., Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1986. — Vol. 8, N 6, suppl. B. — P. 41B–56B.
- Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children / Wesseling J. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 85, N 4. — P. 609–613.
- Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves / Vitale N. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33, N 6. — P. 1637–1641.
- Durability of the Hancock MO bioprosthesis compared with standard aortic valve bioprostheses / Yun K. L. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60, N 2, suppl. — P. S221–228.
- Effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve / Srivastava A. K. [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2002. — Vol. 10, N 4. — P. 306–309.
- Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, N 3. — P. 403–410.
- Frewin R., Chisholm M. Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105, N 7. — P. 683–686.
- Goldsmith I., Turpie A. G., Lip G. Y. Valvar heart disease and prosthetic heart valves // *BMJ.* — 2002. — Vol. 325, N 7374 — P. 1228–1231.
- Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. — 5th edition. — London: BC Decker Inc, 2005. — 121 p.
- Khamashta M. A. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — 2nd edn. — London: Springer., 2006. — 598 p.
- Kutteh W. H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 174, N 5. — P. 1584–1589.
- Long-term performance of heart valve prostheses / Grunkemeier G. L. [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol.* — 2000. — Vol. 25, N 2. — P. 73–154.
- Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements / North R. A. [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99, N 20. — P. 2669–2676.
- Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer / Lee A. Y. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 146–153.
- Medtronic intact porcine bioprosthesis: 10 years' experience / Jamieson W. R. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — Vol. 66, N 6, suppl. — P. S118–121.
- Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 92, N 4. — P. 747–751.

24. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration / Jamieson W.R. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60, N 2, suppl. — P. S282–286.
25. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses / Badduke B. R. [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1991. — Vol. 102, N 2. — P. 179–186.
26. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves / Sadler L. [et al.] // *BJOG.* — 2000. — Vol. 107, N 2. — P. 245–253.
27. Pregnancy outcomes in women with mechanical heart valves / Kim B. J. [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 2006. — Vol. 51, N 8. — P. 649–654.
28. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease / Siu S. C. [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, N 5. — P. 515–521.
29. *Rahimtoola S. H.* Choice of prosthetic heart valve for adult patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, N 6. — P. 893–904.
30. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves / Iturbe-Alessio I. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315, N 22. — P. 1390–1393.
31. *Spandorfer J., Konkle B., Merli G. J.* Management and prevention of thrombosis in primary care. — New York: Arnold, 2001. — 349 p.
32. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, N 8. — P. 761–781.
33. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy / Hameed A. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37, N 3. — P. 893–899.
34. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / Bates S. M. [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 126, N 3, suppl. — P. 627S–644S.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

PROPHYLAXIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN A PREGNANT PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Khizroyeva D. K., Nemirovskiy V. B., Akinshina S. V.

■ **Summary:** In patients with prosthetic heart valves pregnancy and labor are associated with high risk. There are no established anticoagulation guidelines in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. More often physiological hypercoagulable state during pregnancy can reveal acquired and/or inherited hemostasis abnormalities which were asymptomatic before pregnancy. The presence in the history of patients the foetal loss syndrome, severe obstetric complications (severe preeclampsia, abruptio placenta, antenatal fetal death, fetoplacental insufficiency), thrombosis events is an indication for the screening for genetic thrombophilia and antiphospholipid syndrome. The diagnosis of thrombophilia in patients with mechanical heart valve prostheses can explain the inefficiency of anticoagulation therapy, warfarin resistance, «floating» hemostasis markers and difficulties in adequate dose selection.

■ **Key words:** pregnancy; prosthetic heart valve; thrombosis; anticoagulant therapy.

■ Адреса авторов для переписки

Макацария Александр Давидович — д. м. н., член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. 119333, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 4, корпус 2, кв. 432. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Бицадзе Виктория Омаровна — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Хизроева Джамия Хизриевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Немировский Вячеслав Борисович — главный врач родильного дома для беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при 67 ГКБ.

Акиншина Светлана Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich — MD, PhD Professor, Correspondent Member of the RAMS, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, VP of Russian Association of Obstetricians and Gynaecologists. Dm. Ulyanov St. 4-2-432, Moscow, Russia, 119333. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Bitsadze Viktoriya Omarovna — MD, PhD Professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoy Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Khizroyeva Dzhamilya Khizriyevna — MD, PhD, assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoy Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Nemirovskiy Vyacheslav Borisovich — head of the maternity hospital for pregnant women with cardiovascular diseases in State Clinical Hospital 67.

Akinshina Svetlana Vladimirovna — MD, PhD, assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoy Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.