

# ТЭЛА у беременных с ВИЧ-инфекцией: риски и профилактика



**Проф. Савченко С.Е.**  
**Гервазюк О.И.**

Кафедра акушерства,  
гинекологии и репродуктологии  
НМАПО имени П.Л. Шупика

# Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Объединяет:

- тромбоз глубоких вен (ТГВ)
- тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

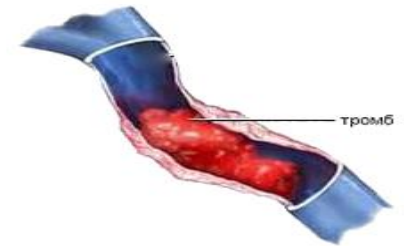
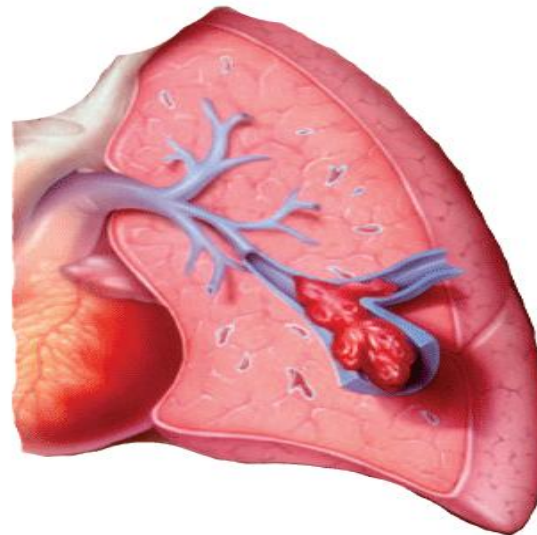
Занимает 3-е место среди причин смертности в мире (после ИБС, инсульта).

*Roger VL. et al. Circulation. 2012;125(1):e2-e220*

# ТЭЛА

- \* окклюзия артериального русла легких тромбом, как правило, первоначально сформированным в венах большого круга кровообращения или в правых камерах сердца
- \* одна из главных причин смертности, заболеваемости и госпитализации в мире.

*Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). BJOG. 2011; 118 (Suppl. 1):1-203.  
Tooher R et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD001689.*



# ТЭЛА

- \* Источником в 70—90% является тромбоз в системе нижней полой вены. В 4—19% - тромбы правых отделов сердца.
- \* У беременных возникает в 5–6 раз чаще, чем у небеременных женщин аналогичного возраста.
- \* около 80% происходит в течение первых 3 недель после родов
- \* При оперативном родоразрешении частота увеличивается в 10–15 раз

# Эпидемиология ТЭЛА

\* Проведенное исследование в шести странах Европейского Союза выявило, что более **317 000** смертей связано с ТЭЛА.

В **79 %** умерших от ТЭЛА во время беременности в Великобритании имели факторы риска развития тромбозов. В **7%** ТЭЛА диагностирована прижизненно. В **34%** - внезапная смерть

\* Исследование в США: за 1 год **100 тыс.** смертельных исходов и осложнений течения основного заболевания на у 1 млн больных.

Наиболее частые ошибки - отсутствие адекватной профилактики венозной тромбозов у больных как терапевтического, так и хирургического профиля.

*Европейское общество кардиологов (ESC), 2011*

*Z. Lappe и соавт., 2002*

# Изменения в системе гемостаза при прогрессировании беременности

- \* **Сосудисто-тромбоцитарное звено:** повышение спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, активности и уровня фактора фон Виллебранда на фоне снижения активности и уровня ADAMTS-13.
- \* **Коагуляционное звено:** рост фибриногена, факторов II, VII, VIII, X, тромбина, снижение XI фактора.
- \* **Фибринолитическое звено:** повышение PAI-1,2, повышение D-димера и растворимого фибрин мономерного комплекса (РФМК).
- \* **Природные антикоагулянты:** дефицит уровня/активности протеина С и S.

# ВИЧ-инфекция

хроническое персистирующее инфекционное заболевание, которое характеризуется, кроме прогрессирования иммунодефицита, перманентной активацией иммунной системы с параллельной стимуляцией выброса (моноцитами, макрофагами) провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию системного воспалительного процесса

*(Ascher M.S., 1988; . Brenchley J.M.,2006; Marchetti G., 2008; Redd A.D., 2010)*

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУННАЯ СИСТЕМА И ГЕМОСТАЗ

\*В мировом научном обществе увеличиваются доказательства существования широкой связи между воспалительным процессом, иммунной системы и системой свертывания крови, притом не только воспаление влияет на коагуляцию, но и коагуляция влияет на активность воспалительного процесса.

\* Любая вирусная инфекция, включая ВИЧ, влияет на гемостатическое равновесие с возможным развитием тромботических и/или геморрагических осложнений.

\*Клинические проявления варьируют от легкой до выраженной формы – ДВС-синдром

(Савченко С.Е., 1994; Opal S.M., 2003;

Levi M., 2004;

Esmon C.T., 2004;

van der Poll T et al., 2012)



# ВИЧ-инфекция и беременность

- \* Риск ВТЭ в 120 раз выше, чем у ВИЧ-инфицированных небеременных женщин и в 157 раз выше по сравнению с беременными без ВИЧ-инфекции

*Jansen J. M. et al. Venous thromboembolism in HIV-positive women during puerperium: a case series //Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2008. – Т. 19. – №.*

# МУЛЬТИФАКТОРНАЯ ЭТИОЛОГИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ВТЭ

## Вирусные факторы риска:

CD4+ < 200

Определяется вирусная нагрузка

## Приобретенные факторы:

Возраст > 35 лет

Ожирение (ИМТ>30)

Тромбозы в анамнезе

**Курение**

Гипертензия

Иммобилизация

**Введение инъекционных**

**наркотиков**

**Беременность**

## Генетические факторы риска:

Дефицит АТ

Дефицит протеина С

Дефицит протеина S

Фактор V Лейдена

Фактор II P20210A

## Связанные с ВИЧ-инфекцией

### Состояние гиперкоагуляции:

Дефицит протеина S ↓

Дефицит протеина C ↓

Дефицит АТ

АФС

**Тканевой фактор**

Гомоцистеин

Микрочастички

### Дисфункция эндотелия::

P-селектин

sTM, TFPI

v-WF

PAI-1, tPA

**Опухоли, связанные с  
ВИЧ-инфекцией**

### Опportunистические инфекции:

ЦМВ

Туберкулез

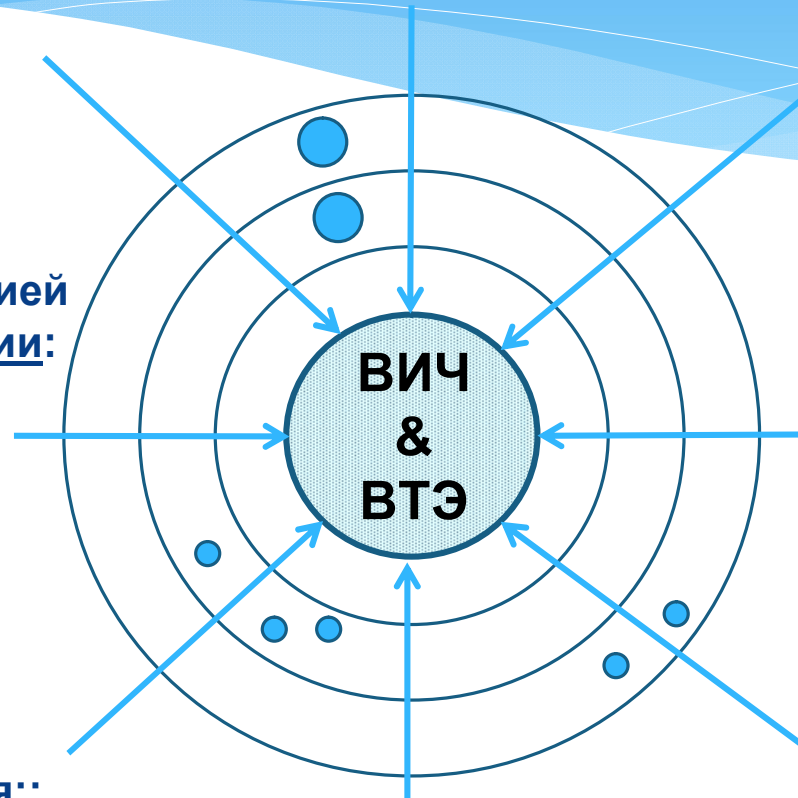
Pneumocystis jiroveci

Ятрогенные:

Постоянный катетер

**Операция**

**Ингибиторы протеаз**



# Дисфункция эндотелия при ВИЧ

- \* риск развития ССЗ на 61% выше у ВИЧ-инфицированных, чем в общей популяции

*Islam F. M. et al., 2012*

- \* мировые исследования подтверждают повреждающее действие ВИЧ на эндотелий с развитием ДЭ.

*(SIGN), 2010; Laura W. MUSSELWHITE, 2011;*

*Moskaliuk V. D. et al., 2013; Якушин С.С., 2011; Duprez DA et al., 2012.; Musselwhite LW et al., 2011., Tang H. et al., 2013; Zheng X. L., 2013)*

# Триада Вирхова

гиперкоагуляции при  
беременности  
и ВИЧ

повышение  
гидростатического  
давления в бассейне  
нижней полой вены при  
беременности

дисфункция  
эндотелия  
при ВИЧ

# РУКОВОДСТВА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭ

- \* **Руководства по профилактике ВТЭ среди беременных и после родов:**
  - **«Уменьшение риска тромбозов и эмболий во время беременности и в послеродовом периоде».** Руководство №37а. Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG), Великобритания, 2015.
  - **«Венозные тромбозэмболии и анти тромботическая терапия во время беременности».** Руководство №308. Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC), 2014.

# Факторы риска ВТЭ при беременности (RCoOG, 2015)

Предшествующие факторы

**ВТЭ в анамнезе**

**Наследственная и приобретенная тромбофилия**

**Сопутствующие терапевтические болезни**

**(активная СКВ, воспалительные полиартропатии, СД I типа с нефропатией, внутривенное введение лекарств)**

**Возраст > 35 лет**

**Ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) до беременности, в ранних сроках беременности**

**Беременностей в анамнезе  $\geq 3$**

**Курение**

**Варикозное расширение крупных вен**

**(симптоматическое или выше колена или связанное с флебитом / отеком / изменениями кожи)**

**Параплегия**

# Факторы риска ВТЭ при беременности (RCOOG, 2015)

<b>Акушерские факторы</b>	<b><u>Многоплодная беременность</u></b> <b>Преэклампсия</b>
	<b>Кесарево сечение</b> <b><u>Затяжные роды (&gt;24 часов)</u></b> <b><u>Оперативные роды</u></b> <b><u>Мертворождения</u></b> <b><u>Преждевременные роды</u></b> <b>Послеродовая кровопотеря (&gt;1л и/или требующая гемотрансфузию)</b>

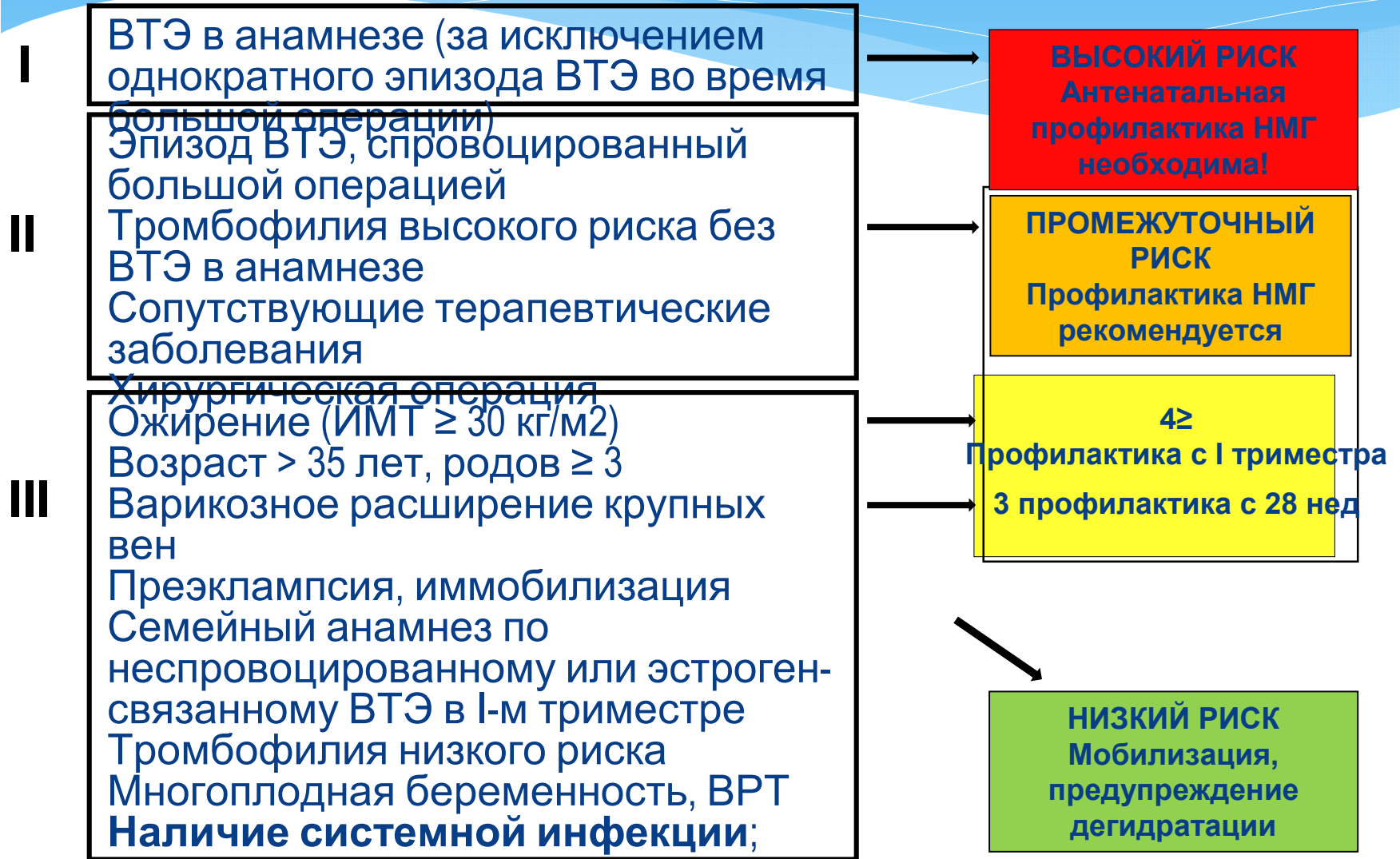
# Факторы риска ВТЭ при беременности (RCOG, 2015)

Транзиторные факторы риска

Хирургические операции во время беременности или в послеродовом периоде  
Переломы  
Чрезмерная рвота беременных, дегидратация  
Синдром гиперстимуляции яичников (только в I-м триместре)  
Госпитализация или иммобилизация ( $\geq 3$  дней постельный режим)  
Поездка на длительную дистанцию (> 4 часов)



# ОЦЕНКА РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА НМГ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (RCOOG, 2015)



I  
VTЭ в анамнезе (за исключением однократного эпизода VTЭ во время

большой операции)  
Эпизод VTЭ, спровоцированный большой операцией

II  
Тромбофилия высокого риска без VTЭ в анамнезе  
Сопутствующие терапевтические заболевания

III  
Хирургическая операция  
Ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>)  
Возраст > 35 лет, родов  $\geq 3$

Варикозное расширение крупных вен

Преэклампсия, иммобилизация  
Семейный анамнез по неспровоцированному или эстроген-связанному VTЭ в I-м триместре

Тромбофилия низкого риска  
Многоплодная беременность, ВРТ  
**Наличие системной инфекции;**

**ВЫСОКИЙ РИСК**  
Аntenатальная профилактика НМГ необходима!

**ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ РИСК**  
Профилактика НМГ рекомендуется

$4 \geq$   
Профилактика с I триместра  
3 профилактика с 28 нед

**НИЗКИЙ РИСК**  
Мобилизация, предупреждение дегидратации

# ОЦЕНКА РИСКА В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

I

VTЭ в анамнезе  
Состояние, при котором необходим антенатальный прием НМГ;  
Тромбофилия высокого риска



**ВЫСОКИЙ РИСК**  
Постнатально НМГ в течение 6 нед

II

Умеренная тромбофилия низкого риска, семейный анамнез - ИМТ



**ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ РИСК**  
Постнатально НМГ в течение 10 дней

III

возраст > 35 лет - Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>)  
возобновления целостности промежности

≥ 2



**ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ РИСК**  
Постнатально НМГ в течение 10 дней  
NB: Персистенция фактора риска или > 3 факторов риска: Рассмотреть вопрос продолжения постнатальной профилактики НМГ

Роды ≥ 3 - Курение - Плановое кесарево сечение  
Семейный анамнез VTЭ или тромбофилия низкого риска - Варикозное расширение крупных вен  
**Наличие системной инфекции**

< 2



**НИЗКИЙ РИСК**  
Мобилизация и ликвидация дегидратации

Иммобилизация, поездка на длительную дистанцию - Многоплодная беременность  
Преэклампсия при текущей беременности

Послеродовая кровопотеря (> 1л или

# Собственные исследования

Киевский городской центр  
репродуктивной и перинатальной медицины

## **Инфекционное акушерское отделение**

I группа – 120 беременных с ВИЧ I-III кл. ст. в III триместре:

IA группа - 40 беременных с I кл.ст. ВИЧ

IB группа – 40 беременных со II кл.ст. ВИЧ

IV группа – 40 беременных с III кл.ст. ВИЧ

II группа – 50 беременных без ВИЧ-инфекции в III триместре

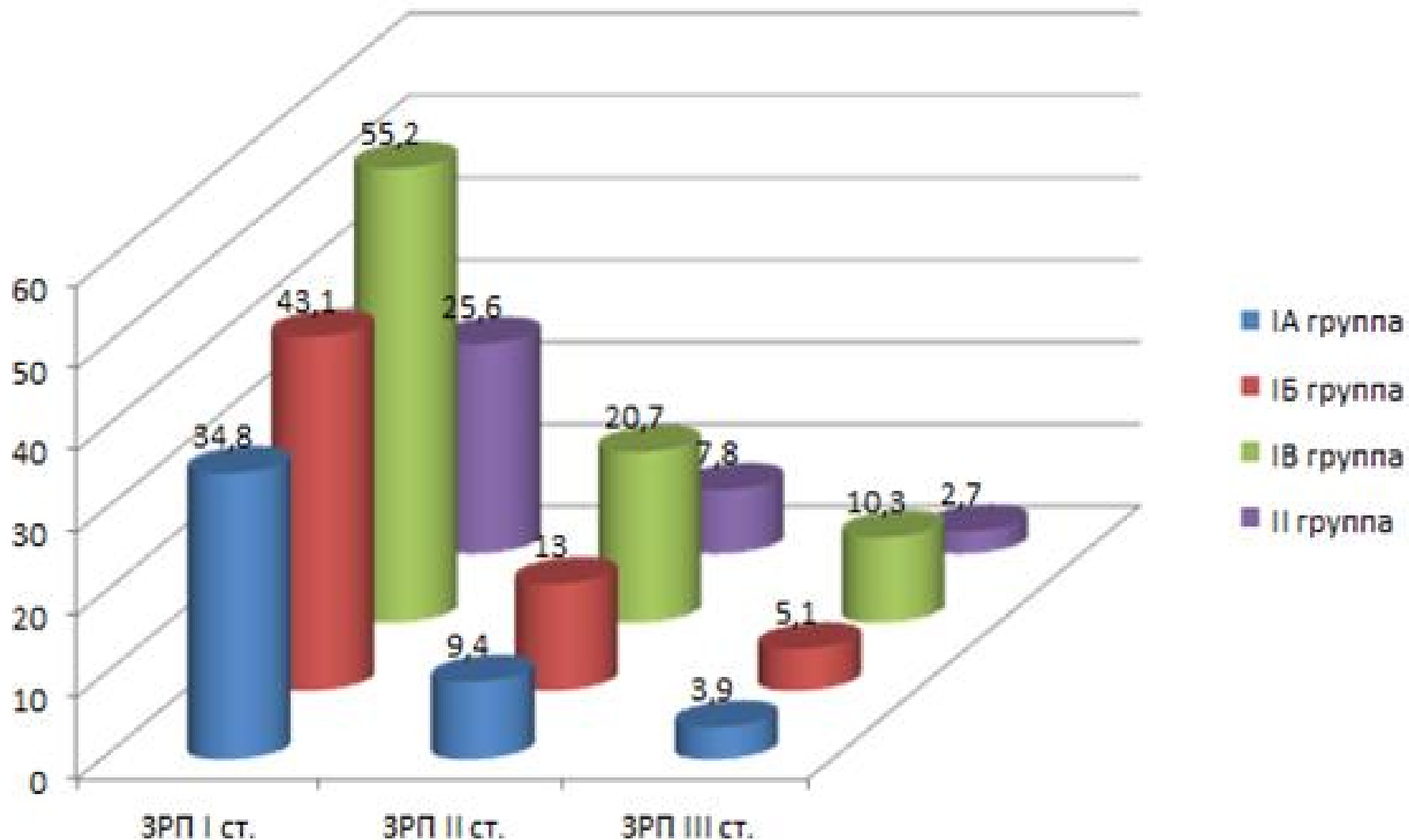
Показатель	IA группа (n=40)	IB группа (n=40)	IV группа (n=40)	II группа (n=80)
АЧТВ, сек.	30,1±7,25	27,4±7,05	24,1±6,76#	33,1±5,26
ПТИ, %	99,8±0,7	104,9±10,63	107,1±16,2	95,9±2,2
Фибриноген, г/л	5,7±0,36	6,7±0,38 #	6,3±0,39 #	4,9±0,24
Фактор Виллебранда, %	191,3±2,16*,^,#	199,8±2,21 ^,#	213,3±2,28#	185,7±1,5
Тромбоциты	210,4±2,26*,^,#	180,4±2,1 ^,#	153,3±1,9 #	263,1±1,78
Д-димер, нг/мл	907,4±45,4^,#	1123,8±166,6^,#	1794,2±209,8 #	767,1±29,7
РФМК, мг/%	12,9±0,52^,#	13,6±0,54^,#	15,9±0,57 #	11,1±0,35
Агрегация тромбоцитов к:				
АДФ 0,5,%	3,11±0,27^	3,86±0,3^,#	4,95±0,34 #	2,49±0,17
Коллаген, %	144,2±1,8*,^,#	154,8±1,9^, #	167,8±2,03 #	136,2±1,2
Антитромбин III, %	91,4±1,59^, #	78,9±1,64#	75,6±3,86 #	107,7±1,18

\* - разница достоверна относительно IB гр., ^ - IV, # - II (p < 0.05)

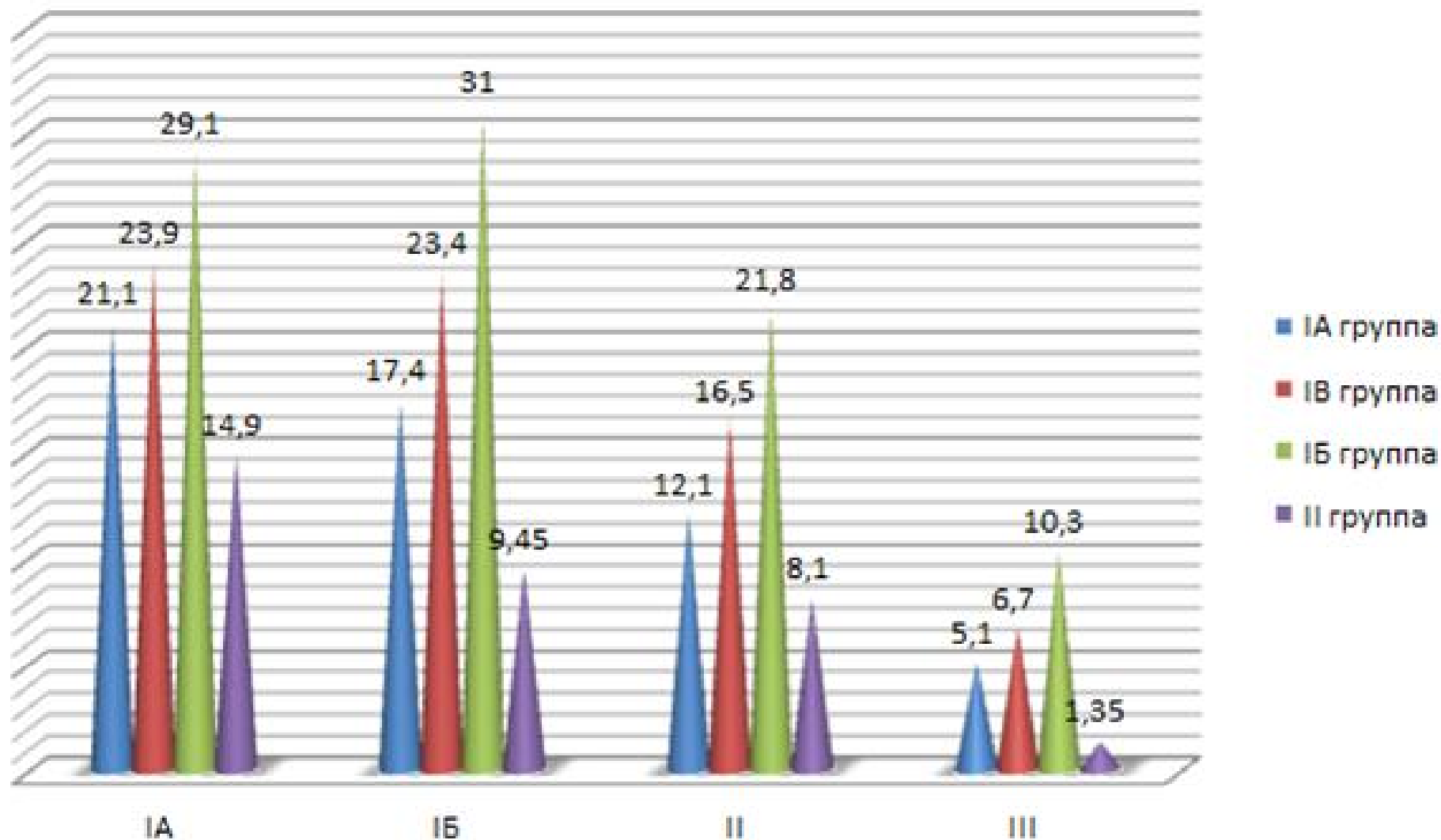
# Анализ полученных результатов исследования

Выявлен процесс активации сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза, снижение антикоагулянтного потенциала, повышение уровня концентрации продуктов деградации фибриногена/фибрина, что может свидетельствовать о наличии хронического ДВС-синдрома у беременных с ВИЧ-инфекцией

# Частота розвитку ЗРП



# Гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод»

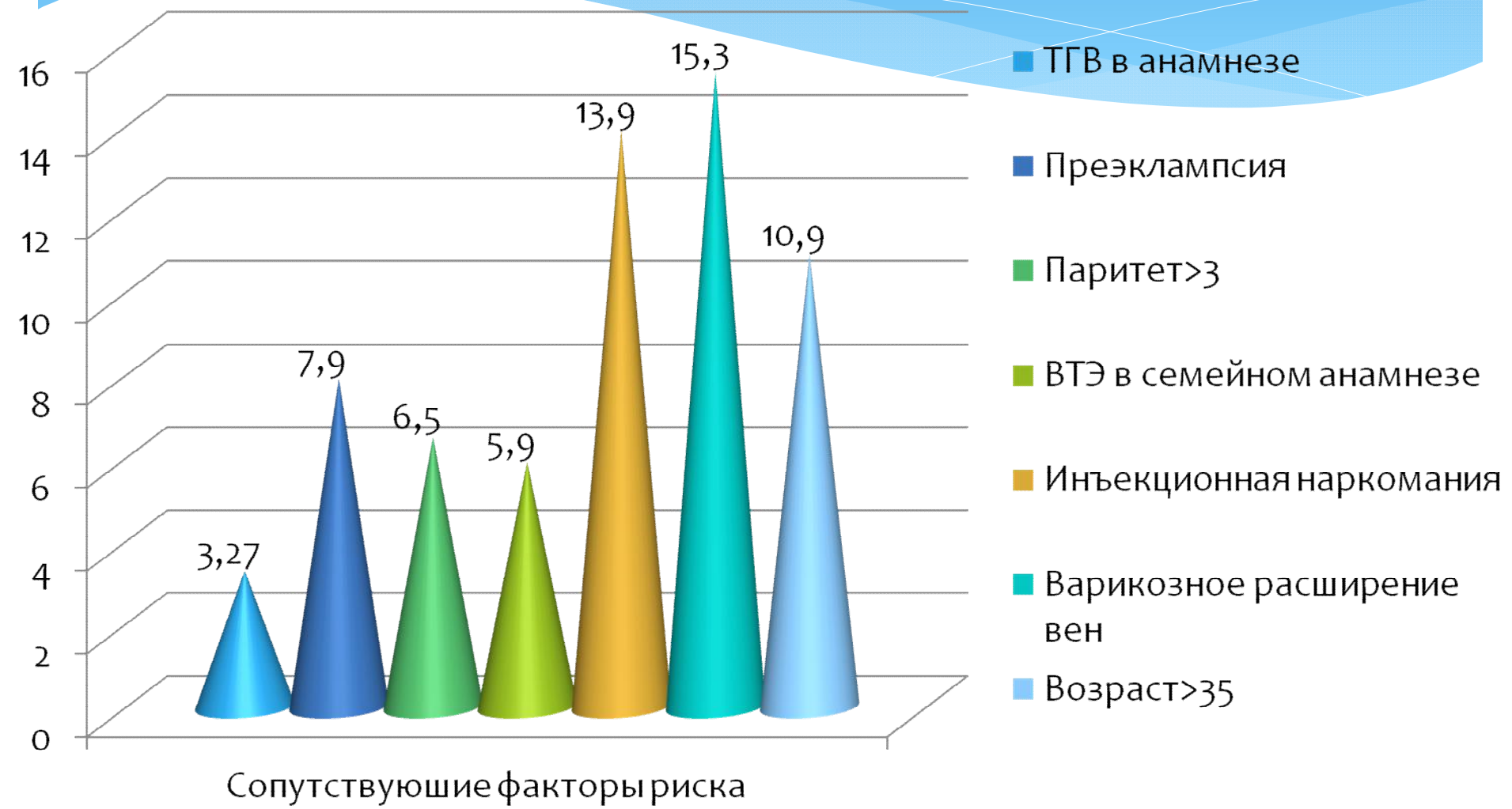


# Анализ полученных результатов УЗИ с доплерометрией

Течение гестационного процесса у беременных с ВИЧ-инфекцией характеризуется развитием плацентарной дисфункции и гемодинамическими нарушениями в системе «мать–плацента–плод».



# ВИЧ+сопутствующие факторы (НМГ с момента выделения в группу риска) 67 женщин



# Послеродовое ведение

- \* 67 женщинам с **высоким риском ВТЭ**, которые получали антенатальную профилактику ТЭЛА проводили НМГ в течении **6 недель**.
- \* 39 пациенткам I группы провели родоразрешение путем **операции кесарева сечения в ургентном порядке**, учитывая данные доплерометрии. В послеродовом периоде в течении **10 дней** получали НМГ.
- \* 36 ВИЧ-инфицированных женщин с сопутствующими факторами риска <2 получали НМГ в течении **10 дней** после **плановой операции кесарева сечения**.
- \* У 38 женщин с I кл. ст. ВИЧ-инфекции роды велись консервативно. В послеродовом периоде рекомендовалась **ранняя иммобилизация**.

# Рекомендуемые дозы НМГ у беременных (RCOG, 2015)

Суточная доза	Препарат	
	эноксапарин	дальтепарин
Профилактическая средняя		
<50 кг	20 мг	2 500 ЕД
50-90 кг	40 мг	5 000 ЕД
91-130 кг	60 мг*	7 500 ЕД*
131-170 кг	80 мг*	10 000 ЕД*
>170 кг	0,6 мг/кг*	75 ЕД/кг*
Профилактическая высокая (промежуточная)		
50-90 кг	80 мг*	10 000 ЕД*
Лечебная		
до родов	2 мг/кг*	200 ЕД/кг*
после родов	1 мг/кг*	50 ЕД/кг*

# Результаты профилактики ТЭЛА

- \* В результате проведения тромбопрофилактики НМГ не было случаев развития ТЭЛА.

# Практические рекомендации

- \* Выявление группы риска по ВТЭ:
  - на этапе прегравидарной подготовки;
  - при постановке на учет по беременности;
  - пересмотр факторов риска развития ВТЭ при госпитализации;
  - пересмотр факторов риска развития ВТЭ перед и после родоразрешения.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

