

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**  
«Диагностика наследственных  
тромбофилий и медицинская  
профилактика венозных  
тромбоэмболических осложнений  
у женщин во время беременности,  
родов, в послеродовом периоде и  
у их детей»

**ГЛАВА 1**  
**ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к диагностике наследственных тромбофилий во время беременности и в послеродовом периоде (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – O99.1 Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период) и медицинской профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, являющихся носителями тромбогенных мутаций (мутация гена коагуляционного фактора V Лейден, мутация гена коагуляционного фактора II (протромбина), с дефицитом естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеины C и S) во время беременности, родов, в послеродовом периоде и у их детей.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХП «О правах ребенка», а также следующие термины и их определения:

венозное тромбоэмболическое осложнение (далее, если не

установлено иное – ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также тромбоэмболию легочной артерии;

наследственная тромбофилия – предрасположенность к тромбообразованию вследствие генетических дефектов свертывающей или противосвертывающей системы крови;

родильница – женщина, находящаяся в послеродовом периоде, – с момента рождения последа до окончания инволюции (обратного развития) органов и тканей организма, подвергшихся изменениям во время беременности и родов;

тромбогенные мутации – мутации в генах, кодирующих факторы коагуляционной и противосвертывающей системы, приводящие к развитию наследственной тромбофилии и риску тромбоэмболических осложнений;

мутация генов коагуляционных факторов II и V и дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C, протеина S) – состояния, диагностируемые с помощью специальных лабораторных методов, свидетельствующие о риске развития ВТЭО;

тромбофилия – наследственное или приобретенное состояние, предрасполагающее к тромбообразованию.

4. Направление женщин для консультации и (или) госпитализации в другие организации здравоохранения, в том числе, областные и республиканские организации здравоохранения, осуществляется после выполнения в соответствии с диагностическими возможностями организации здравоохранения, в которой наблюдается женщина, обязательных и дополнительных клинических обследований согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17, с предоставлением их результатов.

## **ГЛАВА 2 ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА «НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ»**

5. Наследственная тромбофилия диагностируется у женщин при наличии у них мутаций генов коагуляционных факторов II и (или) V и (или) дефицита одного или нескольких естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C, протеина S) согласно приложению 1.

6. Диагноз «Наследственная тромбофилия» устанавливает врач-гематолог.

Кратность посещения и сроки медицинского наблюдения во время беременности и в послеродовом периоде устанавливаются в индивидуальном порядке для каждой женщины врачом-гематологом.

### ГЛАВА 3

## ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОГЕННЫХ МУТАЦИЙ И ДЕФИЦИТА ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

#### 7. Характеристика тромбогенных мутаций:

7.1. мутация гена коагуляционного фактора V (мутация Лейден) проявляется в замене гуанина на аденин в позиции 1691 и обозначается как генетический маркер 1691G>A (синонимы – фактор V Лейден, мутация Лейден, Лейденовская мутация). Частота встречаемости мутации (1691G>A) гена фактора V среди здоровых лиц европейской популяции составляет менее 3%. При мутации гена фактора V снижена антикоагулянтная активность крови за счет невозможности инактивации фактора Va комплексными активированными протеинами C (далее – ПС) и S (далее – PS) – витамин K-зависимыми полипептидами, синтезирующимися преимущественно в печени. Активированный ПС объединяется со свободным PS для ингибирования факторов V и VIII. PS обычно функционирует с ПС как кофактор. Гомозиготность для мутации фактора V дает повышение риска ВТЭО в 25–50 раз. Клинические проявления могут отсутствовать и проявляться только при действии провоцирующих факторов – беременности, приема гормональных контрацептивов, других факторов;

7.2. мутация гена коагуляционного фактора II (протромбина) проявляется в замене гуанина на аденин в позиции 20210 регуляторной области гена и обозначается как генетический маркер 20210G>A. Частота встречаемости мутации (20210G>A) гена фактора II среди здоровых лиц европейской популяции составляет менее 3%. Маркер связан с увеличением уровня фактора II, при котором повышается прокоагулянтная активность крови. Гетерозиготность способствует увеличению концентрации протромбина в 1,5–2 раза и риска ВТЭО. Гомозиготность вызывает риск тромбоза, эквивалентный риску гомозиготности при мутации гена фактора V (мутации Лейден).

#### 8. Характеристика дефицита естественных антикоагулянтов:

8.1. дефицит антитромбина III (далее – АТ III) – наследственная тромбофилия, которая клинически подтверждается лабораторным снижением активности и (или) концентрации АТ III, являющаяся результатом множества точечных мутаций и делеций. На его долю приходится более 75% всей антикоагулянтной активности плазмы, и он является основным плазменным кофактором гепарина. Дифференцировать врожденный дефицит от приобретенного не всегда представляется возможным. В I–II триместре беременности активность АТ III составляет 74–115%, в III триместре беременности – редко <75%. При снижении уровня или активности антитромбина менее 30% регистрируется смертность в молодом возрасте от ВТЭО. Риск развития ВТЭО возникает

при снижении в плазме крови уровня активности АТ III до уровня 70% и менее. Спонтанные ВТЭО возникают при уровне активности 40–60%;

8.2. дефицит ПС возникает в результате многочисленных мутаций и в клинической практике устанавливается на основании лабораторно подтвержденного снижения активности ПС. Дифференцировать врожденный дефицит от приобретенного не всегда представляется возможным. В I триместре беременности активность ПС составляет 80–145%, во II триместре – 79–158%, в III триместре – 71–150%. Активность ПС несколько повышается в послеродовом периоде. Риск развития тромбоза возникает при снижении в плазме крови активности ПС до уровня 50% и менее;

8.3. дефицит ПС. Нормативные значения активности ПС для небеременных составляют 57–121%. Определение ПС во время беременности является нерепрезентативным, поскольку отмечается его физиологическое снижение на 50%. Во II и III триместрах беременности снижение в плазме крови активности ПС до уровня менее 30% и 24% соответственно свидетельствует о риске возникновения ВТЭО;

8.4. в рамках диагностики наследственной тромбофилии уровень активности или концентрация естественных антикоагулянтов (АТ III, ПС, PS) должны оцениваться до беременности ввиду их естественного снижения во время беременности.

9. Другие полиморфизмы генов предрасположенности или риска (гены системы фибринолиза, гены рецепторов тромбоцитов, гены, участвующие в формировании предрасположенности к невынашиванию беременности, патологии плода, патологии сердечно-сосудистой и других систем организма), выявляемые в 10–25% среди лиц европейской популяции, не являются доказанной причиной наследственной тромбофилии и ВТЭО и не во всех случаях требуют проведения специфической медицинской профилактики ВТЭО низкомолекулярными гепаринами (далее – НМГ).

#### **ГЛАВА 4** **МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ДИАГНОСТИКЕ** **НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ**

10. Медицинским показанием к диагностике наследственных тромбофилий у женщин является ВТЭО в анамнезе и (или) при настоящей беременности, родах и послеродовом периоде.

11. Диагностика наследственной тромбофилии позволяет определить длительность и интенсивность медицинской профилактики ВТЭО, выбрать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство (антикоагулянт), в том числе при ситуациях, обусловленных высоким риском ВТЭО (хирургические вмешательства, прием эстроген-содержащих гормональных лекарственных средств, длительная иммобилизация, сопутствующие заболевания, другие), выработать тактику ведения

последующих беременностей, а также медицинского наблюдения за детьми женщин с наследственными тромбофилиями.

## **ГЛАВА 5**

### **МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОДИЛЬНИЦ С ТРОМБОГЕННЫМИ МУТАЦИЯМИ И (ИЛИ) ДЕФИЦИТОМ ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

12. При установлении диагноза «Наследственная тромбофилия» у беременных женщин и родильниц рекомендуется проведение медицинской профилактики ВТЭО согласно приложению 2 с учетом наличия или отсутствия у них дополнительных факторов риска согласно приложению 3.

13. НМГ для медицинской профилактики ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде назначаются согласно приложению 4 и корректируются с учетом результатов клинических, лабораторных (анти-Ха активность, коагулограмма + D-димер (выполняется 1 раз в 28 дней и по медицинским показаниям), тромбозластометрия) и инструментальных исследований. В I триместре беременности референсные значения концентрации D-димера составляют 201-698 нг/мл, во II триместре – 242-790 нг/мл, в III триместре – 258-1862 нг/мл.

14. Контроль адекватности дозы НМГ может быть выполнен на любом этапе. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. Регистрацию специфической анти-Ха активности НМГ целесообразно выполнять не менее чем через 72 часа после изменения режима дозирования. Рутинное еженедельное или ежемесячное определение анти-Ха во время беременности не рекомендовано.

15. При назначении профилактических доз НМГ специфический контроль антикоагулянтной терапии не требуется.

16. НМГ отменяются за 12 часов до родоразрешения (хирургического вмешательства), назначаются через 8–12 часов в послеродовом (послеоперационном) периоде.

17. При дефиците АТ III (снижение активности до уровня менее 60%) во время беременности, при подготовке к родоразрешению, а также в послеродовом периоде врачебным консилиумом принимается решение о назначении заместительной терапии.

18. Дородовая госпитализация женщин с наследственными тромбофилиями осуществляется в сроке беременности 38 недель (266 дней).

## **ГЛАВА 6**

### **ДИАГНОСТИКА ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

## АНТИКОАГУЛЯНТАМИ МАТЕРИ

19. В первые сутки жизни новорожденным от матерей, получавших на протяжении беременности антикоагулянты, осуществляют следующие лабораторные и инструментальные исследования, профилактические мероприятия:

19.1. исследование гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ); отношение (ratio) АЧТВ; протромбиновое время по Квику; международное нормализованное отношение, тромбиновое время; уровень фибриногена); в дальнейшем контроль указанных показателей осуществляют по медицинским показаниям;

19.2. нейросонографию;

19.3. ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

19.4. мероприятия по медицинской профилактике геморрагической болезни у новорожденных детей в соответствии с клиническим протоколом «Профилактика геморрагической болезни у новорожденных детей», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 апреля 2020 г. № 28.

20. Генетическое обследование (определение мутации (20210G>A) гена фактора II и мутации (1691G>A) гена фактора V (Лейден), определение активности естественных антикоагулянтов (АТ III, ПС, PS) выполняют всем детям, у чьих матерей диагностирована тромбофилия. Плановую регистрацию перечисленных показателей выполняют в возрасте ребенка старше 6 месяцев вне болезни, вне приема лекарственных средств. В случае возникновения у ребенка тромботических или геморрагических осложнений обследование выполняют по факту возникновения события. Исследования проводят в клиничко-диагностических лабораториях областных и республиканских организаций здравоохранения, которые имеют соответствующие диагностические возможности.

Приложение 1  
к клиническому протоколу  
«Диагностика наследственных  
тромбофилий и медицинская  
профилактика венозных  
тромбоэмболических осложнений  
у женщин во время  
беременности, родов, в  
послеродовом периоде и у их  
детей»

Классификация наследственных тромбофилий по степени риска

№ п/п	Степень риска	Наследственные тромбофилии
1.	Низкий риск	Мутация гена фактора V (мутация Лейден), гетерозиготная
		Мутация гена протромбина, гетерозиготная
		Дефицит ПС (снижение активности до уровня 50% и менее)
		Дефицит ПС (снижение активности на 50% и более) (снижение активности во втором и третьем триместре беременности до уровня менее 30% и 24% соответственно)
2.	Высокий риск	Дефицит АТ III (снижение активности до уровня менее 70%)
		Сочетанная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейден)
		Мутация гена фактора V (мутация Лейден), гомозиготная
		Мутация гена протромбина, гомозиготная

Приложение 2  
к клиническому протоколу  
«Диагностика наследственных  
тромбофилий и медицинская  
профилактика венозных  
тромбоэмболических осложнений  
у женщин во время  
беременности, родов, в  
послеродовом периоде и у их  
детей»

Медицинская профилактика ВТЭО у беременных женщин и родильниц  
с наследственной тромбофилией

№ п/п	Клинические данные	Беременность	Послеродовой период
1	2	3	4
1.	Тромбофилия низкого риска без предшествующего ВТЭО	Медицинское наблюдение без назначения антикоагулянтной терапии или проведение антикоагулянтной терапии при наличии дополнительных факторов риска	Медицинское наблюдение без назначения антикоагулянтной терапии или проведение антикоагулянтной терапии при наличии дополнительных факторов риска (профилактическая или промежуточная доза)
2.	Тромбофилия низкого риска с семейной наследственностью ВТЭО	Медицинское наблюдение без назначения антикоагулянтной терапии или проведение антикоагулянтной терапии при наличии дополнительных факторов риска	Антикоагулянтная терапия (профилактическая или промежуточная доза) НМГ в течение 4–6 недель
3.	Тромбофилия низкого риска с одним эпизодом ВТЭО в анамнезе без длительной антикоагулянтной терапии	Профилактическая или промежуточная доза НМГ	Антикоагулянтная терапия (профилактическая или промежуточная доза) НМГ в течение 4–6 недель
4.	Тромбофилия высокого риска без предшествующего ВТЭО	Медицинское наблюдение без назначения антикоагулянтной терапии или проведение антикоагулянтной терапии при наличии дополнительных факторов риска	Антикоагулянтная терапия в течение 6 недель
1	2	3	4
5.	Тромбофилия	Профилактическая,	Антикоагулянтная терапия



	высокого риска с одним эпизодом ВТЭО в анамнезе без длительной антикоагулянтной терапии или ВТЭО у родителей женщины	промежуточная доза или режим с регулируемой дозой НМГ	(промежуточная или регулируемая доза) НМГ в течение 6 недель
6.	Тромбофилии нет, но в анамнезе есть указание на одиночный эпизод ВТЭО, обусловленный наличием временного фактора риска и не связанный с беременностью и изменением уровня эстрогена	Медицинское наблюдение без назначения антикоагулянтной терапии или проведение антикоагулянтной терапии при наличии дополнительных факторов риска	Антикоагулянтная терапия в течение 4–6 недель
7.	Тромбофилии нет, но имеется одиночный эпизод ВТЭО, обусловленный беременностью или изменением уровня эстрогена	Профилактическая доза НМГ	Антикоагулянтная терапия (доза антикоагулянта должна быть такой же, как при беременности) в течение 4–6 недель
8.	Тромбофилии нет, но имеются указания в анамнезе на одиночный самопроизвольный (идиопатический) эпизод ВТЭО без длительной антикоагулянтной терапии	Профилактическая доза НМГ	Антикоагулянтная терапия (доза антикоагулянта должна быть такой же, как при беременности) в течение 4–6 недель
9.	Тромбофилия или ее отсутствие с двумя или более эпизодами ВТЭО в анамнезе без длительной антикоагулянтной терапии	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ	Антикоагулянтная терапия – терапевтическая доза НМГ в течение 6 недель
10.	Тромбофилия или ее отсутствие с двумя или более эпизодами ВТЭО в анамнезе с длительной антикоагулянтной терапией	Терапевтическая доза НМГ	Длительная антикоагулянтная терапия (доза антикоагулянта должна быть такой же, как при беременности) в течение 6 и более недель по показаниям

Приложение 3  
к клиническому протоколу  
«Диагностика наследственных  
тромбофилий и медицинская  
профилактика венозных  
тромбоэмболических осложнений  
у женщин во время  
беременности, родов, в  
послеродовом периоде и у их  
детей»

Дополнительные факторы риска ВТЭО у беременных женщин и рожениц  
с наследственной тромбофилией

№ п/п	Степень риска ВТЭО	Дополнительные факторы риска
1	2	3
1.	Высокий риск ВТЭО	Рецидивирующие ВТЭО
		Спонтанные ВТЭО или ВТЭО, связанные с приемом эстрогенов
		Перенесенные ранее ВТЭО, спровоцированные хирургическим вмешательством
		Синдром гиперстимуляции яичников
2.	Умеренный риск ВТЭО	Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет I типа, гемолитические анемии с внутрисосудистым и смешанным гемолизом, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, системная красная волчанка, заболевания легких и сердца, другие)
		Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде
		Тяжелая форма преэклампсии или внутриутробная гибель плода во время данной беременности
3.	Низкий риск тромбозов	Семейный тромботический анамнез
		Возраст более 35 лет
		Курение
		Ожирение – индекс массы тела >30
		Варикозное расширение вен нижних конечностей
		Роды в анамнезе $\geq 3$
		Многоплодная беременность
		Дегидратация
		Затяжные роды (>24 часов)
		Акушерские щипцы
		Экстренное кесарево сечение
		Длительная иммобилизация (более 4 суток)
		Послеродовое кровотечение >1 литра, требующее гемотрансфузии
Преэклампсия		

Приложение 4  
к клиническому протоколу  
«Диагностика наследственных  
тромбофилий и медицинская  
профилактика венозных  
тромбоэмболических осложнений  
у женщин во время  
беременности, родов, в  
послеродовом периоде и у их  
детей»

НМГ для медицинской профилактики ВТЭО во время беременности и в  
послеродовом периоде

№ п/п	Показатель			НМГ		
				Надропарин кальция	Далтепарин натрия	Эноксапарин
1	2	3	4	5	6	7
1.	Профилактические дозы*	Масса тела, кг	<50	2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл ежедневно	2500 МЕ анти-Ха/0,2 мл ежедневно	20 мг 2000 МЕ анти-Ха/0,2 мл ежедневно
			50–90	5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл ежедневно	5000 МЕ анти-Ха/0,2 мл ежедневно	40 мг 4000 МЕ анти-Ха/0,4 мл ежедневно
			91–130	7600 МЕ анти-Ха/0,8 мл ежедневно	7500 МЕ анти-Ха/0,3 мл ежедневно**	60 мг 6000 МЕ анти-Ха/0,6 мл ежедневно**
			131– 170	9500 МЕ анти-Ха/мл ежедневно	10000 МЕ анти-Ха/0,4 мл или 10000 МЕ анти-Ха/мл ежедневно**	80 мг 8000 МЕ анти-Ха/0,8 мл ежедневно**
			>170	86 МЕ/кг/сут	75 МЕ/кг/сут**	0,6 мг/кг/сут**
2.	Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50–90 кг			5700 МЕ каждые 12 ч	5000 МЕ каждые 12 ч	40 мг каждые 12 ч
3.	Терапевтическая доза***.			86 МЕ/кг	100 МЕ/кг	1 мг/кг

	Лабораторный контроль осуществляется каждые 5 суток.	каждые 12 ч	каждые 12 ч или 200 МЕ/кг ежедневно после родов	каждые 12 ч до родов; 1,5 мг/кг ежедневно после родов
--	--	-------------	---	---

- 
- \* Если клиренс креатинина менее 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы эноксапарина и далтепарина.  
 \*\* Доза может быть разделена на две.  
 \*\*\* При дефиците антитромбина могут потребоваться более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75 или 100% терапевтической дозы) исходя из уровней анти-Ха активности.