

УДК 618.3-06:618.396-071.1

САВЧЕНКО С.Є., ГЕРВАЗЮК О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика,
кафедра акушерства, гінекології та репродуктології,
м. Київ

ТРОМБОГЕМОРАГІЧНІ УКЛАДНЕННЯ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ – СВІТОВИЙ ДОСВІД (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті представлені сучасні світові уявлення про вплив вірусу імунодефіциту людини на систему гемостазу у вагітних і, як наслідок, можливі тромбогеморагічні ускладнення у даного контингенту хворих.

Проведений аналіз даних літератури висвітлює структуру та частоту тромбогеморагічних ускладнень вагітності при наявності ВІЛ-інфекції та вказує на необхідність визначення лабораторних маркерів на доклінічному етапі з метою попередження материнських та перинатальних захворювань та смертності.

Ключові слова: ВІЛ, вагітність, тромбогеморагічні ускладнення.

Питання тромбогеморагічних ускладнень в акушерстві залишається актуальним як для вітчизняних так і для іноземних акушерсько-гінекологічних служб, що обумовлено підвищеним ризиком перинатальних та акушерських ускладнень, інвалідизації та материнської смертності при порушенні реологічних властивостей крові.

Вагітність характеризується напруженою усіх органів та систем, внаслідок чого відбуваються компенсаторно-адаптаційні реакції організму жінки, що спрямовані на збереження гомеостазу та забезпечення нормальної функції системи «мати-плацента-плід».

Система гемостазу - одна з найважливіших систем організму, яка зазнає значних змін при вагітності, що детерміновано пристосувальною відповіддю та направлено на збереження балансу коагуляційної, антикоагуляційної та фібринолітичної систем крові під час гестації, в пологах та в післяпологовому періоді.

Зміни в системі гемостазу при прогресуванні вагітності обумовлені уповільненням кровотоку в глибоких венах, підвищенням гідростатичного тиску в венах нижніх кінцівок в 2-3 рази, гіперестрогенемією та конверсією показників в усіх ланках згортаючої системи крові [4, 10, 18, 19]:

- Судинно-тромбоцитарна ланка: підвищення

спонтанної та індукованої агрегаційної активності тромбоцитів.

- Коагуляційна ланка: зростання фібриногену, факторів II, VII, VIII, X, фактору фон Вілбранду, тромбіну, зниженням XI фактору, концентрації факторів V і IX при цьому залишаються незмінними.
- Фібринолітична ланка: підвищення D-димеру та розчинного фібрин мономерного комплексу (РФМК).
- Природні антикоагулянти: дефіцит протеїну С, S та антитромбіну III.

Головним ініціатором утворення тромбіну, згідно сучасної клітинної моделі згортання крові «in vivo», є тканинний фактор (ТФ), що з'являється в кров'яному руслі при пошкодженні ендотелію в результаті дії прозапальних цитокінів, ендотоксину, гіпоксії та значної крововтрати [36]. Стосовно зміни рівня ТФ під час фізіологічної вагітності, прослідковується суперечлива інформація за даними літератури. Так, Макацарія О.Д. та співавт. вважають, що концентрація ТФ під час вагітності залишається постійним, а його активність та експресія навіть знижуються порівняно з невагітними жінками [14]. Однак, згідно результатам досліджень Момот А.П. та співавт. виявлено значне зростання вмісту ТФ, що було зафіксовано вже з 12-13 тижнів вагітності [20].

На тлі фізіологічних змін в системі гемостазу, при умові дії патологічних станів багатофакторної етіології, порушується реологічна властивість крові, що призводить до розвитку тромбогеморагічних ускладнень.

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ), що об'єднує в собі тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), у вагітних жінок в 5 разів перевищує ризик його розвитку у невагітних жінок приблизно того ж віку. Загальна поширеність тромбоемболічних ускладнень під час вагітності становить приблизно 2 на 1000 пологів. Приблизно 20% цих подій є артеріальними, а решта 80% - венозними. Ймовірність маніфестації ВТЕ є найвищим в третьому триместрі вагітності та залишається високим протягом 6 тижнів післяпологового періоду [6, 38].

Розділяють наступні основні гематологічні розлади, що пов'язані з ВТЕ за походженням [28, 48]:

1. Спадкові тромбофілії (дефіцит антитромбіну III, протеїну С та S, мутація FV Leiden, протромбіну 20210A, дисфібриногенемія та інші).

ВТЕ із спадковою тромбофілією часто пов'язаний з пусковим фактором (хірургічне втручання, травми, післяпологовий період, іммобілізація, вагітність, вік, рак або інші основні захворювання).

Клінічні прояви генетичних форм тромбофілій є гетерогенними (тромбози зазвичай проявляються у вигляді ТГВ або ТЕЛА, локалізовані в рідкісних місцях: в мезентеріальних, ниркових, яремних венах, тромбоз вен верхніх кінцівок та ін.). Випадки ВТЕ під час першого триместру вагітності найбільш всього пов'язані з наявністю спадкової тромбофілії.

2. Придбані тромбофілії (набутий дефіцит природних інгібіторів коагуляції, антифосфоліпідний синдром (АФС), мієлопроліферативні синдроми і наявність мутації JAK2V617F, нічна пароксизмальна гемоглобінурія, вплив вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)).

3. Змішані або не уточнені тромбофілії (високий рівень фактору VIII, IX, XI, фібриногену, активованого тромбіном інгібітору фібринолізу, низький рівень інгібітору

шляху тканинного фактора, гіпергомоцистемія, високий рівень інгібітору протеїну С).

Фактори ризику венозного тромбоемболізму під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді є наступні [50]:

1. Попередні захворювання (венозний тромбоемболізм в анамнезі, спадкова тромбофілія високого ризику, придбана тромбофілія високого ризику, супутні терапевтичні захворювання (наприклад, захворювання легенів і серця), рак, запальні захворювання (запальні захворювання кишківника або запальна поліартропатія), нефротичний синдром, вживання внутрішньовенних наркотиків, вік > 35 років, ожиріння (ІМТ > 30 кг / м²) як до вагітності, так і на ранніх термінах вагітності, пологи в анамнезі ≥3, куріння, варикозне розширення великих вен (симптоматичне або вище коліна або пов'язане з флебітом / набряком / змінами шкіри), параплегія).

2. Акушерський анамнез (багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, прееклампсія, кесарів розтин, тривалі пологи, оперативне розродження за допомогою накладання порожнинних щипців, післяпологова кровотеча > 1 літра і / або вимагає необхідність трансфузії препаратів крові).

3. Транзиторні, потенційно оборотні стани (хірургічне втручання в період вагітності або в післяпологовий період, надмірна блювота, дегідратація, синдром гіперстимуляції яєчників, госпіталізація або іммобілізація (≥ 3 днів постільного режиму), системні інфекції, подорожі на далекі відстані (> 4 годин).

Шотландські фахівці в медичній настанові окремо виділяють ВІЛ-інфекцію, як фактор ризику ВТЕ [51].

Негативний вплив ВІЛ на реологічну властивість крові може проявлятися як гіперкоагуляційним так і геморагічним синдромами.

ВІЛ є соціально небезпечним інфекційним захворюванням, боротьба з яким проводиться міжнародним зусиллям вже понад чверть віку. За результатами аналізу ВООЗ та ЮНЕЙДС, Україна залишається регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ-інфекції. Станом на 01.01.2016 р. на обліку перебува-

ло 126 604 ВІЛ-інфікованих громадян, у тому числі 34 016 хворих на СНІД [5]. У 2015 році у 2 962 ВІЛ-інфікованих жінок України вагітність завершилася пологами, що складає 0,7% від загальної кількості пологів [8].

Для хворих на ВІЛ-інфекцію характерний протромботичний стан, внаслідок чого ризик розвитку венозного тромбоемболізму у них в 2 - 10 разів вищий ніж в загальній популяції [30].

Vibas M. та співавт. представили наступну багатофакторну модель факторів ризику розвитку тромбоемболізму при наявності ВІЛ-інфекції [30]:

1. Набуті фактори ризику (ожиріння – індекс маси тіла > 30 , тромбози в анамнезі, паління, гіпертензивні розлади, іммобілізація, використання препаратів з ін'єкційною формою введення, вагітність).
2. Фактори ризику, пов'язані з вірусом (CD4+ <200 клітин, високе вірусне навантаження).
3. Наявність опортуністичних інфекцій.
4. Генетичні фактори ризику (дефіцит антитромбіну III, протеїну С та S, фактору FV Лейден, фактору II G20210A).
5. ВІЛ-реалізований гіперкоагуляційний стан (дефіцит протеїну С, S та антитромбіну III, антифосфоліпідний синдром, підвищення ТФ, гомоцистеїну).
6. Ендотеліальна дисфункція (підвищення Р-селектину, фактору фон Вілібранду, тканинного фактору, інгібітору активатора плазміногену-1).

ВІЛ - системна інфекція, для якої характерно зростання маркерів запалення, що також впливає на виникнення гіперкоагуляційного стану.

Так, проведенні дослідження виявили зростання рівня прозапальних цитокинів ІЛ-6 та ІЛ-8, ФНП – α , що стимулюють судинно-тромбоцитарний гемостаз, процес згортання крові і призводять до інгібування процесу фібринолізу що пов'язано з активацією ендотелію і макрофагів [11, 42, 43].

Науковцями Kuller L.H. з співавт. було доведено, що рівні С-реактивного білка, що регулює запальний каскад, активує систему комплементу та систему коагуляції, рівні прозапального цитокину ІЛ-6, мають зв'язок з ушкодженням ендотелію [37]. Підвищена

концентрація високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) є критерієм дисфункції ендотелію та предиктором розвитку серцево-судинних захворювань [31].

Наукові дослідження висвітлюють підвищення ІЛ-6, hsCRP та Д-димеру у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що розцінюється як вплив ВІЛ-асоційованого запалення на систему гемостазу [32].

Встановлено позитивні кореляційні зв'язки рівня hsCRP і ендотоксину з показниками коагуляційного (Д-димер, РФМК, фібриноген), судинно-тромбоцитарного гемостазу (кількість тромбоцитів, агрегація тромбоцитів з АДФ), протизгортаючої системи (ХІІа-залежний фібриноліз) і негативні кореляційні зв'язки з активністю антитромбіну III [22].

Вплив ВІЛ на ендотеліоцити реалізується дисфункцією ендотелію та проявляється підвищенням концентрації фактору фон Вілібранду, Д-димеру, Р-селектину, тканинного фактору, інгібітору активатора плазміногену-1 та дефіцитом кофактору гепарину [44, 46].

Дані SMART - дослідження (Strategic Management of Antiretroviral Therapy - стратегія управління антиретровірусної терапії), підтвердили сильну асоціацію підвищеного рівня D-димеру із смертністю від серцево-судинних захворювань [32]. Підвищення концентрацій тканинного фактору та Д-димеру було виявлено у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ще за 4 місяці до клінічних ознак серцево-судинних захворювань [54].

S.E. Feffer і співавт. [33] виявили різницю між рівнями D-димеру, протеїнів С і S, антигенів до протеїнів С і S і фактору Вілібранду у осіб з рівнем CD4 <200 або > 400 клітин / мкл.

Вивчено достовірне зниження Д-димеру при застосування антиретровірусної терапії (АРТ) [40].

По мірі прогресування імунодефіциту при ВІЛ-інфекції рівень ендотеліну-1 суттєво вище, а оксиду азоту – достовірно нижчий, ніж у здорових осіб. Вважається, що причиною цього є пряме стимулювання ендотеліну-1 глікопротеїном оболонки ВІЛ gp120 [24].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією виявляються антифосфоліпідні антитіла, підвищений рівень гомоцистеїну, Д-димеру, спостерігається

дефіцит протеїнів С і S та антитромбіну III [29, 34].

Зниження рівня АТ III при системному запаленні пов'язане з підвищеним споживанням антикоагулянтних факторів в умовах активації коагуляційного каскаду, руйнуванням під дією еластази (продукту активованих нейтрофілів), а також з порушенням його синтезу, що є проявом негативної гострофазової реакції при запаленні [22].

Науково доведено, що у ВІЛ-інфікованих вагітних шанси на розвиток венозної тромбоемболії в 120 разів вищі, ніж у ВІЛ-інфікованих невагітних жінок та в 157 раз вище порівняно з ВІЛ-негативними вагітними [39].

За даними О.Д. Макацарія, причиною гестаційних ускладнень в 75-80% є спадкові або набуті порушення системи гемостазу [18].

Найчастішою причиною акушерських ускладнень є АФС, який може розвиватись на тлі ВІЛ-інфекції, як вторинна інфекційно-опосередкована патологія [13].

Діагностичні критерії АФС [1]:

- венозний або артеріальний тромбоз (один і більше).
- акушерські ускладнення (антенатальна загибель плода, передчасні пологи в терміні гестації менше 34 тижнів (одні і більше), що пов'язані з важкими формами гестозу, фетоплацентарною недостатністю, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, три і більше викидня при терміні вагітності до 12 тижнів при відсутності гормональних і анатомічних причин, хромосомних аномалій);
- лабораторні критерії: позитивна проба на вовчаковий антикоагулянт, наявність антитіл до кардіоліпіну IgM або IgG (титр більше 40 GPI або MPL), антитіл до b2-глікопротеїну IgM або IgG (титр більше 40 GPI або MPL).

Для встановлення діагнозу АФС достатньо одного лабораторного та одного клінічного критерію.

Враховуючи розвиток ангіопатій при ВІЛ-інфекції, вагітність у цих жінок може перебігати з акушерськими та перинатальними ускладненнями.

Особливої уваги для акушерів-гінекологів заслуговує реалізація протромботичного стану в вигляді виникнення плацентарної

дисфункції, порушення кровообігу в системі «мати-плацента-плід», тяжких гестозів, синдрому затримки розвитку плода, передчасного відшарування плаценти та загибелі плода [52, 15, 7].

Розвиток плацентарної дисфункції є основною причиною внутрішньоматкової гіпоксії, затримки росту і розвитку плоду, його травм в процесі пологів. Клінічні прояви загрози переривання вагітності і тяжкість пізнього гестозу також безпосередньо пов'язані із процесами, що відбуваються в плаценті. Наявність плацентарної дисфункції призводить не тільки до збільшення перинатальної смертності (20% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язані із патологією плаценти), а також обумовлює високу частоту соматичної та інфекційної захворюваності новонароджених, служить причиною порушень фізичного і розумового розвитку дитини [3].

При ВІЛ-інфекції переважає плацентарно-мембранний механізм розвитку клітинно-плацентарної недостатності, при якому ушкодження сінцитіокапілярної мембрани відбувається в результаті гігантоклітинного метаморфозу і загибелі ендотеліоцитів, активної реплікації вірусу в плацентарних макрофагах, що супроводжується їх загибеллю і елімінацією, збільшенням експресії антиангіогенного фактору TGF β та приводить до зниження здатності сінцитіокапілярної мембрани до транспорту метаболітів [16].

ВІЛ-інфекція є тригером розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВС-синдрому). На даний час ДВС-синдром розглядається як частина патогенезу синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), при якому має місце неконтрольоване вивільнення протизапальних цитокінів, що запускають генералізовану активацію гіперкоагуляційного стану [17].

Згідно визначенню Міжнародного суспільства по тромбозам і гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis), ДВС - «придбаний синдром, який характеризується генералізованою активацією внутрішньосудинної коагуляції, виникає на рівні мікроциркуляції і її (мікроциркуляцію) ушкоджує, що викликає органні дисфункції» [53].

Основні етіологічні механізми виникнення ДВС-синдрому [13]:

- Експресія ТФ і/або тромбопластиноподібних речовин.
- Активация ендотеліоцитів та системна запальна відповідь.
- Ушкодження ендотеліального шара судин.

При ВІЛ має місце антиген-антитіло асоційована активация фактору XII, тромбоцитів, ушкодження ендотелію з експозицією субендотеліального колагену та базальної мембрани [13].

Хронічні форми ДВС-синдрому, не маючи специфічної симптоматики при досить тривалому прогресуванні порушень мікроциркуляції в організмі вагітної, можуть стати причиною селективного ураження окремих органів і систем, що проявляється відповідними порушеннями функції внутрішніх органів, центральної нервової системи, фетоплацентарного комплексу, а також ознаками мікро- і макротромбозу [17].

Загрозливим проявом порушень системи гемостазу при ВІЛ також є придбана тромбоцитна тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), яка розглядається як тромбоцитна мікроангіопатія та є однією з найбільш важких патологій, асоційованих з мікросудинним тромбозом. Тромбоцитна мікроангіопатія морфологічно проявляється потовщенням стінок судин мікроциркуляторного русла (переважно капілярів і артеріол), набряком і злущуванням ендотеліальних клітин від базальної мембрани, утворенням тромбоцитарних згустків і частковою або повною обструкцією просвіту ураженої судини, при цьому периваскулярне запалення не характерно, а тромби складаються майже виключно з тромбоцитів. Обструкція просвіту судин призводить до розвитку ішемії і інфарктів органів. Характерною ознакою тромбоцитної мікроангіопатії є тромбоцитопенія і гемолітична анемія, що пов'язано із споживанням і руйнуванням тромбоцитів і еритроцитів в мікроциркуляторному руслі [2].

Дефіцит плазмової протеази, що розщеплює мультимери фактору Вільбранду - ADAMTS-13 (дізінтегрин і металопротеаза з послідовностями тромбоспондину 1-го типу) є характерною ознакою ТТП [12].

Розвиток ТТП обумовлений важким дефіцитом ADAMTS-13 (<5%) та виявляється у 58% пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. При цьому,

на ранній стадії ВІЛ інфекції ТТП спостерігається у 38% хворих, що мають дефіцит ADAMTS-13, викликаним появою антитіл, а на більш пізніх стадіях описані випадки даної патології у хворих без антитіл до ADAMTS-13 (передбачено внаслідок прямого пошкодження ендотеліальних клітин вірусом). ТТП частіше розвивається у хворих в пізній стадії захворювання з низьким рівнем CD4 і наявністю інших ускладнень ВІЛ. Перша маніфестація ТТП у ВІЛ-інфікованих спостерігається у 28% хворих, класична пентада розвивається у 60% пацієнтів з ВІЛ [23].

Симптоми класичної пентади є наступними [25]:

- 1) Тромбоцитопенія (часто важка).
- 2) Мікроангіопатична гемолітична анемія.
- 3) Неврологічні порушення (часті порушення свідомості).
- 4) Ураження нирок (мікрогематурія, протеїнурія, підвищення креатиніну).
- 5) Лихоманка.

У вагітних, при наявності антитіл до ADAMTS-13, ТТП розвивається в 64–74% випадків в перинатальному періоді. Клінічна картина може не відрізнятися від прееклампсії, HELLP-синдрому. Частота рецидивів при наступних вагітностей досягає 13,9-58,9% [23].

Зміни в системі гемостазу при ВІЛ-інфекції також можуть бути причиною порушення рівноваги гемостатичного гомеостазу з виникненням гіпокоагуляційного стану та розвитком акушерських кровотеч.

Акушерські кровотечі є найважливішою проблемою акушерсько-гінекологічних служб у всьому світі. Незважаючи на постійне удосконалення якості надання медичної допомоги в цьому напрямку, розробку алгоритмів швидкого реагування на кровотечі під час вагітності, пологів та післяпологовому періоді материнська та перинатальна смертність від даної патології залишається на високому рівні.

За даними ВООЗ (2008р.), акушерські кровотечі виникають у 14 млн. жінок щорічно, з них 128 тис. вмирають від цього ускладнення в перші 4 години після пологів, що становить 1,7 на 1000 пологів.

Материнська смертність в Україні за 2014р. від кровотеч займала четверте місце (15,2%), в 2013 році посідала друге місце (20,7%).

За даними А.В. Кравченко [9], причиною смерті 62,3 % пацієнтів на стадії СНІД є тромбгеморагічний синдром, у 7,4 % пацієнтів спостерігаються клінічні прояви геморагічного синдрому на стадії безсимптомної ВІЛ-інфекції.

Вважають, що причиною кровотеч при ВІЛ є тромбоцитопенія внаслідок зниження продукції тромбоцитів, прискореного їх руйнування, депонування при спленомегалії і поєднання цих факторів [21].

Також, зниження рівня тромбоцитів може бути пов'язано з молекулярною мімікрією між антигенами ВІЛ gr 160/120 і тромбоцитарними антигенами gr IIb / IIIa [27].

Частота тромбоцитопенії складає 10-15% у ВІЛ-інфікованих і прогресує із зниженням кількості CD4 лімфоцитів, досягаючи 30-45% при СНІД [45, 47].

ВІЛ-інфекція може викликати пряме ушкодження гепатоцитів на фоні хронічного запалення, транслокації мікробних продуктів з кишківника та при ко-інфекції з гепатитом С, зловживанням алкоголем, що часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [35, 41] та пояснює схильність у цих пацієнтів до стану гіпокоагуляції.

Введення АРТ безсумнівно є проривом медицини в продовженні життя ВІЛ-інфікованої людини та в попередженні передачі вертикальної трансмісії. З іншого боку, довготривалий прийом АРТ має і негативну побічну дію. Так, в дослідженні De Andrade і співавт. було показано, що ВІЛ-інфіковані вагітні, що приймають АРТ більш схильні до кровотеч в пологах та післяпологовому періоді внаслідок активації фібринолізу, що, ймовірно, є результатом токсичної дії даних препаратів на функцію печінки [30].

Також, на думку науковців, на фоні прийому антиретровірусних препаратів виникає вторинна тромбоцитопенія, що пов'язано із зниженням утворення тромбоцитів внаслідок впливу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази на червоний кістковий мозок та їх прискореною деструкцією [26]. Разом з цим, проведене загальнонаціональне когортне дослідження в Данії, виявило підвищення ризику ВТЕ при прийомі АРТ та зниженні СД4 [49].

ВИСНОВКИ

Враховуючи небезпечні наслідки тромбгеморагічних ускладнень при наявності ВІЛ, питання профілактики та лікування тромбозів та кровотеч при вагітності, в пологах та післяпологовому періоді є актуальним для акушерсько-гінекологічних і неонатологічних служб та направлено, в першу чергу, на збереження репродуктивної функції та життя жінки..

На підставі вищевикладених результатів світових наукових досліджень, проблема тромбгеморагічних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних є актуальною.

Характерні фізіологічні зміни в системі гемостазу під час вагітності в сукупності із впливом ВІЛ, обумовлюють розвиток порушень реологічної властивості крові, дисфункції ендотелію та проявляються мікроангіопатією, тромбозами і порушенням кровообігу в судинах, або, навпаки, гіпокоагуляційним станом, що призводить до акушерських ускладнень.

На даний час відсутній єдиний алгоритм доклінічної діагностики та корекції патології системи гемостазу саме у вагітних з ВІЛ-інфекцією, що потребує поглибленого вивчення патогенетичних механізмів та оптимізації системи ведення таких жінок з метою попередження тромбгеморагічних ускладнень та зниження рівня материнських та перинатальних захворювань і смертності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акинъшина С.В. и др. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8. – №. 4.
2. Акинъшина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромбоцитической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9(2):62-71. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71.
3. Аржанова О.Н. и др. Плацентарная недостаточность. Диагностика и лечение // Серия «Ex libris» Журнал акушерства и женских болезней / Под ред. ЭК Айламазяна. – 2001.
4. Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №. 2.

5. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 46. – К.: МОЗ України, ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами», 2016.
6. Грищенко О.В., Коровай С.В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике // Акушерство, гинекология, репродуктология. – (381). – 2011.
7. Ильина А.Я., Шумилов П.В., Мищенко А.Л., Барина А.С., Кокая И.Ю., Кашин В.Н., Побединская О.С., Соловьева И.В., Харламова Т.С., Буданцев А.В., Ахалова Е.А. Тромбофилия как этиопатогенетический фактор нарушений в системе «женщина-плод-новорожденный». Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10(4):21-29. DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.4.021-029
8. Інформаційний бюлетень №45 «Віл-інфекція в Україні» від 2016р.
9. Кравченко А.В. и др. Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – Т. 3. – С. 45-49.
10. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учеб.-метод. пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей. — Гродно: ГрГМУ, 2010. — 52 с.
11. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. 2004. № 3. С. 48-52.
12. Макацария А.Д. и др. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – №. 6. – С. 63-73.
13. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике //М.: МИА. – 2010.
14. Макацария А.Д. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, Б. Бреннер, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. –Москва : ООО «Издательство «Мелицинское информационное агентство», 2016. –1008 с.: ил.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
16. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10(4):72-82. DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082.
17. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме: новое о старом // Практическая медицина. – 2010. – Т. 4. – №. 43. – С. 25-37.
18. Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М. 2015.
19. Медведь В.И. Венозный тромбоэмболизм в акушерстве. Основные положения международных и национальных рекомендаций // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – №. 10. – С. 5-9.
20. Момот А.П. и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34. – №. 5.
21. Пивник А.В. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – №. 7. – С. 75-80.
22. Сюндюкова Е.Г. и др. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией // Человек. Спорт. Медицина. – 2014. – Т. 14. – №. 1.
23. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица)/ Л. Б. Филатов // Редкие гематологические болезни и синдромы / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Практическая медицина, 2011, с. 32–51.
24. Якушин С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 6-12.
25. Amorosi E.L., Ultmann J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine. 1966; 45(2): 139–60.
26. Ananworanich J., Pharnuphak N., Nuesch R. et al. Recurrent thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 723–725.
27. Badenhorst P. N. et al. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous 111 In-labeled platelets and homologous 51Cr-labeled platelets differ // Blood. – 1986. – Т. 67. – №. 1. – С. 86-92.
28. Bibas M., Biava G., Antinori A. HIV-associated venous thromboembolism. Mediterr J Hematol Infect Dis 2011; 3 (1): e2011030. – 2011.
29. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. AIDS Patient Care STDS. 2008;22(10):771-778.
30. de Andrade, Duarte C.M., Quintana G. et al. M.R.T. effect of antiretroviral therapy on hemostasis in Brazilian pregnant women with HIV infection. J. Blood Coagul. Fibrinolys. 2007; 18(8): 769–774.

31. Devarag S. et al. The evolving role of C-reactive protein in at hero thrombosis // *Clin. chem.* 2009; 55(2): 229–38.
32. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIVinfected individuals. *PLoS One*. 2012.
33. Feffer S.E., Fox F., Orsen M.M. et al. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV. *South. Med. J.* 1995; 88: 1126–1130.
34. Frangeul L. Human immunodeficiency virus in patients with AIDS, with and with out cryoglobulinemia / L. Frangeul, L. Musset, P. Cresta // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 25, N 10. – P. 427- 432.
35. French AL, Evans CT, Agniel DM, Cohen MH, Peters M, Landay AL, Desai SN. Microbial Translocation and Liver Disease Progression in Women Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *J Infect Dis.* 2013; 208:679–689.
36. Heit J. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management // *Consultative Hemostasis and Thrombosis* / Eds. C.S. Kithens, C.M. Kessler, B.A. Konkle. 3 rded. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. 205–239.
37. Inflammation and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / [L.H. Kuller, R. Tracy, W. Belloso et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – N 5. – P. e203.
38. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 1311–1315.
39. Jansen J. M. et al. Venous thromboembolism in HIV-positive women during puerperium: a case series // *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* – 2008. – T. 19. – №. 1. – C. 95-97.
40. Jong E, Louw S, van Gorp EC, Meijers JC, ten Cate H, Jacobson BF. The effect of initiating combined antiretroviral therapy on endothelial cell activation and coagulation markers in South African HIV infected individuals. *Thromb Haemost.* 2010; 104:1228–1234.
41. Justice A, Sullivan L, Fiellin D. HIV/AIDS, Comorbidity, and Alcohol. *Alcohol Res Health.* 2010;33:258–266.
42. Kuznik B. I., Tsybikov N. N. Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis // *Hematol. Rev.* 1996. V. 7. Part 2. P. 43-70.105.
43. Kuznik B., Tsybikov N., Vitkovsky Yu. Immune mechanisms of the hemostatic system regulation // *Thrombosis and Haemostasis* // *Suppl. Abstracts of XVI th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.* Florence, Italy. 1997. P. 111.
44. Mu H, Chai H, Lin PH et al. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. // *World J Surg.* - 2007; 31(4): pp. 632–43.
45. Mueller, B. U. Hematological problems and their management in children with HIV infection. In P.A. Pizzo & C. M. Wilfert (eds.), *Pediatric AIDS.* Baltimore: Williams and Wilkins Publishers. 1994; 591 601.
46. Musselwhite LW, Sheikh V, Norton TD et al. Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV. *AIDS.* 2011 Mar 27; 25 (6): 787-95.
47. Najean Y. and J.D. Rain. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. *J. Lab. Clin. Med.* 1994; 123:415.
48. Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement. *Int. Angiol.* 2013 Apr; 32 (2):111-260.
49. Rasmussen L. D. et al. HIV and risk of venous thromboembolism: a Danish nation wide population based cohort study // *HIV medicine.* – 2011. – T. 12. – №. 4. – C. 202-210.
50. RCOOG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium // *Green-top Guideline.* – 2015. – №. 37a.
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 Dec. 101 p. (SIGN publication; no. 122).
52. Simcox L. E. et al. Thrombophilia and pregnancy complications // *International journal of molecular sciences.* – 2015. – T. 16. – №. 12. – C. 28418-28428.
53. Taylor F. B., Toh C. H., Hoots W. K. Et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb Haemost.* – 2001; 86 (5): 1327–30.
54. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection / [E.S. Ford, J.H. Greenwald, A.G. Richter et al.] // *AIDS.* – 2010. – N 24. – P. 1509-1517.

Отримано 24.05.2017

РЕЗЮМЕ

ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ – МИРОВОЙ ОПЫТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

САВЧЕНКО С.Е., ГЕРВАЗЮК О.И.

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени
П.Л. Шупика, кафедра акушерства,
гинекологии и репродуктологии, г. Киев

В статье представлены современные мировые данные о влиянии вируса иммунодефицита человека на систему гемостаза у беременных и, как следствие, возможные тромбогеморрагические осложнения у данного контингента больных.

Проведенный анализ данных литературы освещает структуру и частоту тромбогеморрагических осложнений беременности при наличии ВИЧ-инфекции и указывает на важность определения лабораторных маркеров на доклиническом этапе с целью профилактики материнских и перинатальных заболеваний и смертности.

Ключевые слова: ВИЧ, беременность, тромбогеморрагические осложнения.

SUMMARY

THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN HIV-INFECTED PREGNANT - WORLD EXPERIENCE (LITERATURE REVIEW)

SAVCHENKO SE, GERVAZYUK OI

National Medical Academy of Postgraduate
Education named after PL.Shupyk,
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductology, Kiev

The article presents the modern world data about the effect of human immunodeficiency virus on the hemostasis during pregnancy.

The structure and frequency of thrombohemorrhagic complications in pregnant with HIV infection and the importance of preclinical laboratory markers determination to prevent maternal and perinatal morbidity and mortality are considered in the literature review.

Key words: HIV, pregnancy, thrombohemorrhagic complications.