

© Н. А. Шабанова¹, М. С. Зайнулина²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии

² НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.2-06:616.151.5-084

■ На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ причин возникновения венозных тромбоэмболических осложнений при беременности и в послеродовом периоде у 102 пациенток. Контрольную группу составили 107 женщин с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода и неотяженным тромбо-геморрагическим анамнезом. Авторами были выделены группы высокого риска развития ТЭО при беременности. Вторым этапом работы проведено проспективное исследование группы беременных, из 58 пациенток, с высоким риском развития тромботических осложнений. В этой группе разработан алгоритм необходимого обследования, тактика медикаментозной коррекции показателей системы гемостаза с использованием НМГ и антиагрегантов, начиная с 1 триместра беременности. Оценена длительность необходимой терапии, исходы проводимой терапии, наличие акушерских и тромбоэмболических осложнений.

■ **Ключевые слова:** беременность; тромбоэмболические осложнения; тромбофилия; низкомолекулярные гепарины; дипиридамол; ацетилсалициловая кислота.

Введение

Тромбоэмболические осложнения являются одной из причин заболеваемости и смертности при беременности [10]. Стоит отметить, что в экономически развитых странах за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от кровотечений, сепсиса и тяжелых форм гестозов; при этом ведущей причиной материнской смертности стала тромбоемболия легочной артерии [20; 8]. Известно, что частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции [17; 12; 7]. Вероятно, истинная частота тромбоэмболических осложнений, связанных с беременностью, еще больше, так как тромбоз глубоких вен в 38% случаев, а ТЭЛА в 22% случаев развивается уже после выписки из акушерского стационара [16].

При беременности риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 4–10 раз выше, чем у небеременных женщин того же возраста [21; 18; 19], повышается с началом беременности и становится максимальным в послеродовом периоде [14; 13; 16]. По-видимому, беременность сама по себе является состоянием, патогенетически провоцирующим развитие венозных тромбозов [3]. Как известно, причина развития тромбозов заключается в нарушении баланса между тромбогенными факторами и защитными реакциями. Тромбогенные факторы при беременности представлены классической триадой Вирхова: активация факторов коагуляции и стимуляция агрегации тромбоцитов; повреждение стенки сосуда; замедление тока крови. К числу защитных реакций принято относить: атромбогенные свойства интактного эндотелия; нейтрализацию активированных факторов коагуляции естественными ингибиторами; вымывание и разведение активированных факторов коагуляции или прерывание агрегации тромбоцитов током крови; инактивацию активных факторов коагуляции печенью; функцию фибринолитической системы. Фактически все компоненты триады Вирхова присутствуют даже при физиологическом течении беременности и родов.

С одной стороны, эволюционное значение физиологической гиперкоагуляции при беременности состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях оно может способствовать развитию тромботических осложнений.

Механизмы, инициирующие развитие тромбозов, можно условно разделить на генетически обусловленные и приобретенные. В число первых входят генетические мутации факторов свертывания или генетически обусловленные дефициты ингибиторов свертывания: мутация фактора V Лейден, мутация протромбина, дефициты АТ III, протеина С и S и прочие, о ко-

торых стало известно в последние десятилетия, и которые повышают риск развития тромбозомболических осложнений во время беременности в десятки и сотни раз.

Однако большинство факторов риска носят приобретенный характер. Традиционно факторами риска развития тромбозомболических осложнений в акушерской практике считают: тромбозы или тромбозомболии в личном или семейном анамнезе, особенно при беременности или на фоне приема КОК; возраст беременных старше 30–35 лет; большое число родов (многорожавших); многоплодную беременность; синдром гиперстимуляции яичников; осложненное течение беременности (привычное невынашивание, гестоз, ПОНРП, анемия, дегидратация — рвота беременных); ожирение; длительные госпитализации и иммобилизации (например, при длительном токолизе, параличах, авиаперелете); оперативные вмешательства (кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов); применение эстрогенных препаратов, в том числе с целью подавления лактации; ряд экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся ДВС-синдромом (ревматические пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, оперированное сердце, искусственные клапаны сердца, артериальная гипертензия, заболевания почек, печени, воспалительные заболевания кишечника, травмы, гнойно-септические заболевания и др.), а также, варикозное расширение вен — одно из наиболее распространенных заболеваний сосудистой системы у женщин репродуктивного возраста. Однако даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбозов в 50% случаев остается неизвестной — так называемые идиопатические тромбозы [7].

Учитывая столь высокую медицинскую и социальную значимость венозного тромбоза и его осложнений, несущих витальную угрозу матери и плоду, профилактику тромбозомболических осложнений следует рассматривать как важный и обязательный элемент врачебной работы, включающей оценку индивидуального риска, выбор методов и средств профилактики, проведение мониторинга ее эффективности.

Материалы и методы

На первом этапе работы, нами были ретроспективно проанализированы причины возникновение венозных тромбозомболических осложнений у 102 беременных и родильниц, находившихся на лечении в различных стационарах и родильных домах города Санкт-Петербурга в период с 1999 по 2010 год. В результате этого были выделены основные факторы риска развития тромботических осложнений беременности.

На основании полученных результатов, вторым этапом работы были отобраны 58 женщин (основная группа), относящихся к группе высокого риска по развитию венозных тромбозов при беременности и в послеродовом периоде. Пациентки наблюдались в Центре тромбофилий НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта в 2007–2010 гг. с этапа планирования беременности до родоразрешения. При необходимости производилась госпитализация в отделения патологии беременности института акушерства и гинекологии.

Антикоагулянтная терапия у женщин с тромбозами была начата после развития клинических симптомов. Проанализированы исходы беременности, частота развития акушерской патологии.

В основной группе была проведена динамическая оценка показателей системы гемостаза по триместрам беременности. Разработан алгоритм ведения пациенток группы высокого риска развития тромбозомболических осложнений: проводилась коррекция системы гемостаза с применением низкомолекулярных гепаринов (фраксипарина/фрагмина) и антиагрегантов (курантила и/или тромбо-асса) по показаниям с первого триместра беременности. При наличии антифосфолипидного синдрома помимо коррекции нарушений системы гемостаза проводились курсы плазмафереза и курсы иммуноглобулинов (интраглобин). При наличии гипергомоцистеинемии, помимо антикоагулянтной и антиагрегантной терапии применялась фолиевая кислота и витамины группы В (препарат ангиовит). Оценена длительность необходимой терапии, исходы проводимой терапии, наличие акушерских и тромбозомболических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода.

Контрольную группу составили 107 женщин с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода, и неотягощенным тромбозоморрагическим анамнезом.

Во всех группах методом полимеразной цепной реакции выявляли мутации в гене фактора V (фV Leiden), мутации 20210 G→A в гене протромбина, полиморфизм 675 5G→4G в гене *PAI-1*, полиморфизм 455 G→A в гене фибриногена, полиморфизм 1565T→C в гене гликопротеина *GPIIIa* и полиморфизм 677C→T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Динамическое коагулологическое исследование крови по 12 параметрам (ПТИ, АПТВ, ТВ, МНО, концентрация фибриногена, время рекальцификации плазмы, РФМК, содержание АТШ и протеина С, а также тесты для выявления антифосфолипидных антител волчаночного типа — тест на волчаночный антикоагулянт, тест коррекции коагинового времени, рептилазное время) выполнялось с использованием коагулометра

ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) и реактивов HemosIL (Италия). Определение уровня Д-димера проводилось иммунологическим методом с использованием реактивов Technoclone (США). Данный метод предназначен для количественного определения концентрации Д-димера в плазме. Агрегационную активность тромбоцитов определяли по исследованию индуцированной агрегации с АДФ (2 мкМ и 0,2 мкМ). Содержание гомоцистеина в плазме крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclone (США). Подбор дозы низкомолекулярных гепаринов и контроль гепаринотерапии проводился путем определения анти-Ха активности в плазме крови на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 200.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Из 102 пациенток с тромбозами у 67 тромбоэмболические осложнения возникли при беременности (с 5 по 39 неделю), у 35 женщин в послеродовом периоде. У 19 (18,63%) пациенток венозные тромбозы были рецидивирующими. Тромбозы системы нижней полой вены составили 95,1% случаев, в то время как в системе верхней полой вены тромбозы встречались лишь в 4,9%, что полностью подтверждает литературные данные [2].

Тромбозы глубоких вен (ТГВ) голени, илиофemorальные тромбозы, тромбозы тазовых вен, ТГВ верхних конечностей, метротромбофлебиты наблюдались в 40,2% случаев (у 41 женщины), тромбозы поверхностных вен (ТПВ) голени, бедра, верхних конечностей — в 41,18% (у 42 женщин), тромбозы геморроидальных узлов — в 1,96% (у 2 женщин). Тромбозами одновременно нескольких локализаций (сочетание глубоких и поверхностных тромбозов, и/или тромбозов геморроидальных узлов) страдали 17 женщин — 16,67%. Тромбоз осложнился тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии у 9 женщин (8,82%). Летальных исходов не было.

Тромботические осложнения, возникшие при беременности, распределились по триместрам следующим образом: в первом триместре беременности тромбозы произошли у 17 женщин (25,37%), во втором — у 16 беременных (23,88%) и в третьем триместре — у 34 (50,75%) соответственно, что еще раз свидетельствует о повышении риска тромботических осложнений по мере прогрессирования беременности.

При анализе генетических форм тромбофилии у пациенток с венозными тромбоэмболическими осложнениями в нашем исследовании обнаружено, что частота встречаемости различных полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии, у женщин с тромбозами составила 100%, что превышает частоту тромбофилии в других аналогичных исследованиях, где оценивались только 3 генетических полиморфизма: FV Leiden, мутация протромбина G20210A и MTHFR C677T. Наследственная тромбофилия высокого риска (соответственно бальной шкале оценки риска развития осложнений) [5] была выявлена в группе с тромбоэмболическими осложнениями в 62,75% случаев, тогда как в контрольной группе частота ее была достоверно более низкой и составила 24,3% случаев ($p < 0,001$).

При оценке частоты выявления каждого полиморфизма в отдельности, было обнаружено, что частота встречаемости мутации фактора V Лейден достоверно чаще наблюдалась в группе с тромбозами и превышала таковую в контрольной группе более, чем в 8 раз (16,67% и 1,87% соответственно, $p < 0,001$). Также обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости полиморфизмов C677T MTHFR и 5G→4G PAI-1 ($p < 0,05$) среди пациенток с тромбозами; по частоте остальных полиморфизмов достоверных различий выявлено не было, что показано в таблице 1.

Было выявлено также преобладание трех и более полиморфизмов генов у женщин с тромбоэмболическими осложнениями при беременности и в послеродовом периоде (44,12%) по сравнению

Таблица 1

Частота выявления полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии

Гены	Пациентки с тромбозами, n=102		Контрольная группа, n=107	
	n	%	n	%
<i>FVL</i>	17	16,67***	2	1,87
<i>MTHFR</i>	57	55,88*	41	38,32
<i>PAI-1</i>	85	83,33*	75	70,09
<i>GPIIIa</i>	39	38,24	33	30,84
<i>Protr</i>	8	7,84	3	2,80
<i>FG</i>	44	43,14	42	39,25

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, *** — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2

Частота выявления полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии

Сочетание полиморфизмов	Группа с тромбозами, n=102		Контрольная группа, n=107	
	n	%	n	%
<i>MTHFR</i> + <i>PAI</i>	46	45,10*	34	31,78
<i>MTHFR</i> + <i>GPIIIA</i>	22	21,57*	10	9,35
<i>MTHFR</i> + <i>FG</i>	27	26,47**	13	12,15
<i>MTHFR</i> + <i>PAI</i> + <i>GPIIIA</i>	18	17,65*	9	8,41
<i>MTHFR</i> + <i>PAI</i> + <i>FG</i>	21	20,59*	10	9,35
<i>PAI</i> + <i>GPIIIA</i>	33	32,35	22	20,56
<i>GPIIIA</i> + <i>FG</i>	17	16,67	10	9,35
<i>PAI</i> + <i>FG</i>	34	33,33	31	28,97
<i>MTHFR</i> + <i>GPIIIA</i> + <i>FG</i>	11	10,78	4	3,74
<i>GPIIIA</i> + <i>PAI</i> + <i>FG</i>	13	12,75	6	5,61
<i>FVL</i> +1 др. фактор	6	5,88*	0	0,00
<i>FVL</i> +2 др. фактора	2	1,96	2	1,87
<i>FVL</i> +3 и более факторов	9	8,82**	0	0
<i>FVL</i> +Prottr	3	2,94	0	0

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой,
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

с женщинами с физиологическим течением беременности (22,43%) ($p < 0,001$). Обнаружение четырех тромбофилических полиморфизмов в группе с тромбозами было отмечено в 9,80% случаев, то время, как в контрольной группе лишь в 2,80% ($p < 0,05$). Комбинация из пяти тромбофилических полиморфизмов встречалась только в группе с тромбозами, и составила 3,92%. Было выявлено, что наиболее часто при наличии тромбофилических осложнений отмечалось сочетание полиморфизма *MTHFR* с другими полиморфизмами (*MTHFR*+*FG*; *MTHFR*+*PAI*-1; *MTHFR*+*GPIIIa*, *MTHFR*+*PAI*+*GPIIIa* и *MTHFR*+*PAI*+*FG*) (табл. 2). Эти данные подчеркивают значимость мультигенной тромбофилии для реализации патологического тромбофилического процесса.

Проанализировав частоту встречаемости сочетаний полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии, мы пришли к выводу, что наиболее неблагоприятным является сочетание мутации фактора V Лейден с другими генетическими полиморфизмами, необходимо отметить, что наиболее неблагоприятное сочетание мутации фактора V Лейден и мутации в гене протромбина наблюдалось только в группе с тромбозами, и составило 2,94%, в то время как в контрольной группе не встречалось вовсе (табл. 2).

Антифосфолипидный синдром был выявлен у 17,07% беременных с тромбофилическими осложнениями при беременности и в послеродовом периоде, в то время, как в контрольной группе обнаружен не был ($p < 0,001$).

Концентрация гомоцистеина в первом триместре беременности была достоверно выше у женщин, являющихся носителями полиморфизма гена *MTHFR* ($7,78 \pm 0,48$) по сравнению с беременными, у которых данный полиморфизм не был обнаружен ($6,18 \pm 0,48$), $p < 0,05$.

При анализе дополнительных «внешних» факторов риска была отмечена высокая частота встречаемости сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с наличием тромбоэмболических осложнений. Так, варикозная болезнь наблюдалась в 73,53% случаев, по сравнению с 10,28% в контрольной группе ($p < 0,001$). Ожирение у пациенток с тромбозами отмечалось в два раза чаще (у 32,35%), чем в контрольной группе (16,82%) ($p < 0,01$). Заболевания сердечно-сосудистой системы (ВСД, артериальная гипертензия, ГБ, пороки сердца, ревматизм) также достоверно более часто встречались в группе с тромбозами — в 38,24% случаев, в сравнении с 20,56% в контрольной группе ($p < 0,01$). Такие эндокринные нарушения, как сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе были отмечены только у пациенток с тромбофилическими осложнениями, и составили 5,88% и 0% соответственно ($p < 0,05$).

Акушерские осложнения в анамнезе, такие как тяжелые гестозы, мертворождения, ПОНРП, плацентарная недостаточность и невынашивание беременности, достоверно чаще отмечались среди пациенток с тромбозами — в 31,37% случаев, по сравнению с контрольной группой — 3,74% ($p < 0,001$).

Кроме того, у всех пациенток контрольной группы беременность наступила самостоятельным путем. В группе же с тромботическими осложнениями в 11,76% случаев беременность наступила в результате применения методов репродуктивных технологии (стимуляции овуляции или ЭКО), что, как известно, повышает тромбогенный потенциал крови.

Таким образом, к группе высокого риска развития тромбозов при беременности мы относили:

- женщин с отягощенным тромботическим анамнезом;
- с антифосфолипидным синдромом;
- с наличием тромбофилий высокого риска (мутацией фактора V Лейден, мутацией G20210A в гене протромбина, мультигенными формами тромбофилии, наличием гомозиготных тромбофилий);
- беременных с гипергомоцистеинемией.
- женщин, беременность у которых наступила в результате стимуляции овуляции или ЭКО;
- беременных с сопутствующей экстрагенитальной патологией (варикозная болезнь, ожирение, сахарный диабет, искусственные клапаны сердца, протезы сосудов, ревматизм);
- беременных с ОАГА (невывашиванием беременности, мертворождениями в анамнезе, ПОНРП, тяжелым гестозом, плацентарной недостаточностью);
- беременных старшей возрастной группы (старше 35 лет).

На основании данных параметров, с учетом индивидуальной оценки факторов риска, в основную группу было отобрано 58 пациенток, относящихся к группе высокого риска развития тромбозов при беременности. Особо следует отметить, что у 12 беременных данной группы был отягощенный тромботический анамнез: тромбозы в предыдущую беременность или на фоне приема КОК.

Единая тактика профилактики венозных тромбозов при беременности у пациенток группы высокого риска к сожалению до настоящего времени не разработана и рекомендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде [3; 22; 8; 4].

В основу профилактических мероприятий должна быть положена патофизиологическая концепция, согласно которой основными причинами венозного тромбоза являются стаз крови и гиперкоагуляция. Соответственно и профилактика должна быть направлена на ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая профилактика) и коррекцию гемостаза (специфическая

антикоагулянтная профилактика). Этим целям способствуют также лечебная физкультура, ранняя активизация в послеоперационном/ послеродовом периоде и эластическая компрессия вен нижних конечностей. Применение компрессионного трикотажа в 3–4 раза повышает эффективность специфической антикоагулянтной профилактики ТЭЛА [6]. Именно поэтому всем пациенткам применялся компрессионный трикотаж I–III степени компрессии, в зависимости от ситуации.

По нашим данным, у беременных с высоким риском тромботических осложнений нарушения в системе гемостаза развивались с первого триместра беременности. При исследовании свертывающей системы крови с ранних сроков беременности были выявлены маркеры повышенного внутрисосудистого свертывания и агрегационной активности тромбоцитов.

При исследовании агрегационной активности тромбоцитов в первом триместре беременности, показатели степени и скорости индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2 мкМ и 0,2 мкМ) значительно превышали нормальные параметры [5] и составили $93,75 \pm 2,96$ и $101,07 \pm 3,74$ соответственно.

При получении в процессе обследования беременных гиперагрегации тромбоцитов, проводилось следующее антиагрегационное лечение: препаратами дипиридамола (курантил) и ацетилсалициловой кислоты (тромбо-асс).

Курантил ингибирует фосфодиэстеразу, в результате чего возрастает концентрация плазменного аденозина, происходит подавление функции тромбоцитов и вазодилатация. Препарат реализует свои антиагрегантные и антипротекторные свойства через воздействие на эндотелий сосудов, повышая синтез простациклина и оксида азота. Прием препарата возможен на протяжении всей беременности.

Ацетилсалициловая кислота (тромбо-асс) угнетает активность циклооксигеназы, в результате чего подавляется продукция TxA_2 , вместе с тем сохраняется продукция простациклина. Препарат быстро проникает через плаценту, концентрация в тканях плода выше, чем в плазме матери. В рандомизированном исследовании, проведенном у беременных с антифосфолипидным синдромом [15] было показано, что назначение низких доз аспирина (50–150 мг в день) является безопасным во II и III триместрах беременности.

С целью коррекции агрегационной функции тромбоцитов мы назначали курантил в дозе 25→75 мг 3 раза в сутки длительными курсами, под контролем агрегации тромбоцитов, вплоть до применения на протяжении всей беременности. Также, при стойких повышениях агрегационной активно-

сти тромбоцитов, мы применяли тромбо-асс в дозе 50–100 мг в день во втором и третьем триместре беременности, с отменой не позднее 36-й недели беременности. В результате проводимой терапии показатели индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2 мкМ и 0,2 мкМ) значительно снижались и составили в I триместре: степень агрегации $73,43 \pm 2,06$ и скорость агрегации $73,39 \pm 2,74$, во втором триместре: степень $72,60 \pm 1,76$ и скорость $72,06 \pm 2,16$ и в третьем триместре $68,18 \pm 1,60$ и $67,17 \pm 2,28$ соответственно.

Средняя концентрация Д-димера в первом триместре беременности составила $360,60 \pm 39$ нг/мл, что также значительно превышает нормальные показатели — $252 \pm 43,26$ [5] и свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови уже с первого триместра.

Пациенткам назначали антикоагуляционную терапию, которая проводилась с использованием НМГ, поскольку применение гепаринов для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений является золотым стандартом при беременности. Препараты не проникают через плаценту и не секретируются в грудное молоко.

В качестве антикоагуляционной терапии применяли низкомолекулярные гепарины (фраксипарин/фрагмин) курсами, вплоть до терапии на протяжении всей беременности, при стойких нарушениях свертывающей системы. Ретроспективный анализ Greer I. A. и Nelson-Piercy C. показал, что использование НМГ является эффективным и бережным методом профилактики и лечения венозных тромбозов при беременности [11]. Длительность применения и доза препарата подбирались индивидуально в зависимости от веса тела пациентки, клинической картины и темпа нормализации показателей системы гемостаза, а также, под контролем анти-Ха-активности препарата в крови. Средняя продолжительность применения НМГ в I триместре беременности в основной группе составила $18,58 \pm 4,44$ дней, во II триместре беременности $27,38 \pm 4,26$ дней и в III триместре $39,02 \pm 4,95$ дней соответственно. Непрерывная терапия низкомолекулярными гепаринами на протяжении всей беременности потребовалась 13 женщинам основной группы (22,41%). Длительное применение НМГ в течение трех месяцев и более при беременности составило 44,83% случаев (26 женщин). Упрощенная терапевтическая схема НМГ является удобной и позволяет лечение вне стационара. Женщины были обучены проводить инъекции сами, что позволило вести таких пациенток на дому до родов.

Концентрация Д-димера в первом триместре беременности на фоне проводимой антикоагуляционной терапии снижалась до нормальных показателей и составила в среднем $173,61 \pm 25$ нг/мл.

Концентрация Д-димера в отсутствии терапии во II триместре беременности повышалась до $531,54 \pm 48$ и достоверно снижалась до $342,92 \pm 33$ нг/мл на фоне антикоагулянтной терапии ($p < 0,01$). В третьем триместре беременности составила $707,31 \pm 62$ и $414,13 \pm 34$ нг/мл соответственно до и после лечения ($p < 0,001$).

Контроль эффективности гепаринотерапии проводился наиболее чувствительным лабораторным тестом, который отражает фармакологическое действие НМГ, определением анти-Ха активности в плазме. Данное исследование рекомендуется беременным, получающим терапию препаратами НМГ по поводу тромбоэмболических осложнений или высокого риска тромбозов [1]. Целью мониторинга терапии низкомолекулярными гепаринами является достижение пика анти-Ха активности через 4 часа после инъекции. Терапевтическая область анти-Ха активности составляет 0,64–0,96 ед/мл, профилактическая область 0,16–0,24 ед/мл. Исследование анти-Ха активности позволило корректно подобрать дозы и режим введения гепаринотерапии и избежать геморрагических осложнений. Было выявлено, что в большинстве случаев применение фраксипарина в суточной дозе 0,3 мл (1 раз в сутки) и фрагмина 2500 Ед (1 раз в сутки) является недостаточным и не дает даже профилактического эффекта, что потребовало применения препаратов дважды в сутки.

Применение низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) имеет целый ряд преимуществ: НМГ обладают более высокой биодоступностью (90% по сравнению с 30% соответственно), обладают большим периодом полувыведения и пролонгированным действием, более предсказуемым и стабильным антикоагуляционным эффектом. Одним из немаловажных преимуществ применения НМГ является снижение потенциального риска кровотечений до 2% [11]. Кроме того, риск развития такого грозного осложнения, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения, при применении НФГ достигает ~3%, и значительно снижается при применении НМГ (0–0,16%) [11]. Нами не было отмечено ни одного случая развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении среди женщин, проходящих лечение НМГ. Что же касается риска развития остеопороза, который при длительном применении профилактических доз НФГ достигает 2,2% [9], доказано, что НМГ меньше связываются с остеобластами, значительно меньше активируют остеокласты, что снижает риск остеопенических осложнений при применении НМГ до 0,04% [11]. В нашем исследовании осложнений и побочных эффектов гепаринотерапии, а также аллергических реакций зафиксировано не было.

Для избежания нежелательного эффекта антикоагулянтов во время родов, введение НМГ было прекращено с началом родовой деятельности. Применение гепаринотерапии приостанавливалось за 24 ч до индукции родов или кесарева сечения.

Вышепредложенная тактика в группе беременных высокого риска по развитию венозных тромбоэмболических осложнений позволила нам в 100% случаев избежать развития тромбоэмболических осложнений при данной беременности, профилактить тяжелые акушерские осложнения и благополучно завершить роды. Хирургическая профилактика тромбоэмболических осложнений не потребовалась даже в группе с тромбозами в анамнезе.

Обращает на себя внимание, что правильно подобранная профилактическая терапия в данном случае имеет значение не только для матери, но и обеспечивает положительные исходы у плодов. В 100% случаев беременность закончилась рождением живых детей. Способ родоразрешения определялся акушерской ситуацией, но никак не характером антикоагулянтной терапии. Частота родов через естественные родовые пути составила 43,10%. Основными показаниями к кесареву сечению явились: ОАГА и несостоятельность рубца на матке.

Средний срок родоразрешения составил $38,8 \pm 0,37$ нед. Средний вес новорожденных составил 3388 ± 60 г, что достоверно отличалось от группы, с развившимися при беременности тромбоэмболическими осложнениями, где средний вес новорожденных составил 3161 ± 88 г ($p < 0,05$). Средний рост составил $50,91 \pm 0,29$ см. Оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте $7,87 \pm 0,06$ и $8,05 \pm 0,06$ на 5-й минуте, что также было достоверно выше, чем у беременных с тромбозами — $7,42 \pm 0,18$ и $7,78 \pm 0,20$ соответственно ($p < 0,05$). Акушерских кровотечений и геморрагических осложнений отмечено не было. Средняя кровопотеря при родах через естественные родовые пути составила 244 ± 13 мл, при кесаревом сечении 700 ± 14 мл, что достоверно не отличалось от таковых показателей в контрольной группе с физиологическим течением беременности ($253 \pm 4,0$ мл при родах через естественные родовые пути и 690 ± 25 при кесаревом сечении). Трансфузия аутоплазмы с профилактической целью при родоразрешении была проведена 9 пациенткам основной группы (15,52%), тогда как в группе с тромбозами плазмотрансфузия свежзамороженной плазмы потребовалась 16 пациенткам (15,69% случаев), гемотрансфузия 6 (5,88%).

Заключение

Традиционно смерть от тромбоэмболии легочной артерии рассматривается как непредотврати-

мая. Однако при своевременном выделении групп высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений при беременности, при тщательном контроле показателей системы гемостаза, и проведении адекватной неспецифической и специфической противотромботической профилактики тромбоэмболические осложнения могут быть предотвращены.

Медикаментозная профилактика в группах высокого риска развития тромбоэмболических осложнений при беременности с использованием НМГ длительными курсами является эффективной и безопасной для матери и плода, не приводит к увеличению частоты акушерских кровотечений и геморрагических осложнений, а также не способствует токсическому поражению плода лекарственного генеза.

Литература

1. *Вавилова Т. В.* Тромбоэмболические осложнения и лабораторные исследования системы гемостаза. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. — 64 с.
2. *Кириченко А. И., Матюшенко А. А., Андрияшкин В. В.* Тромбоз в системе нижней полой вены // *Флебология*. — М.: Медицина, 2001. — С. 208–278.
3. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акинъшина С. В.* Тромбоэмболические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. — 2009. — №1. — С. 30–43.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. — 2010. — Т. 4, №2. — С. 37.
5. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации / *Зайнулина М. С.* [и др.]; ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранова. — 3-е изд. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 56 с.
6. *Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Лыткин М. И.* Основы клинической флебологии. — М., 2005. — 311 с.
7. *Anderson F. A., Spencer F. A.* Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, N23, Suppl. 1. — P. 16–19.
8. *Bauersachs R. M.* Treatment of venous thromboembolism during pregnancy // *Thrombosis Research*. — 2009. — Vol. 123, Suppl. 2. — P. 45–50.
9. *Dahlman T.* Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 168. — P. 1265–1270.
10. *Ginsberg J. S., Greer I., Hirsh J.* Use of antitrombotic agents during pregnancy // *Chest*. — 2001. — Vol. 119, suppl. 1. — P. 122–131.
11. *Greer I. A., Nelson-Piercy C.* Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — P. 401–407.

12. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology / Bick R. L. [et al.]. — London: Cambridge University press, 2006. — 604 p.
13. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium / Martinelli I. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87. — P. 791–795.
14. James A. H., Tapson V. F., Goldhaber S. Z. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193. — P. 216–219.
15. Rai R., Regan L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 100, N6. — P. 1354.
16. Ray J. G., Chan W. S. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 1999. — Vol. 54. — P. 265–271.
17. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism / McColl M. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 1183–1188.
18. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia/ Martinelli I. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 800–803.
19. Simioni P. Thrombophilia and gestational VTE // *Thrombosis Research.* — 2009. — Vol. 123, suppl. 2. — P. 41–44.
20. Swiet M. De Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183. — P. 1271.
21. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study /

Heit J. A. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143. — P. 697–706.

22. Venous thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy: American College of Chest Physicians. Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)/ Bates SM. [et al.] // *Chest.* — 2008. — Vol. 133. — P. 844–886.

CURRENT APPROACHES TO VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS IN PREGNANCY

Shabanova N. A., Zainulina M. S.

■ **Summary:** We performed retrospective analysis of the causes of venous thromboembolism (VTE) in pregnancy and postpartum period in 102 cases in the first phase of the study. Control group included 107 women with uncomplicated pregnancy, labor and postpartum period and without a history of thrombosis and hemorrhage. The high risk of VTE groups in pregnancy were defined. We performed prospective study in the group of 58 pregnant women with high risk of pregnancy-related VTE in the second phase. Examination algorithm, hemostatic lesions treatment tactics using low molecular weight heparins and antiagregants started from the first trimester of pregnancy were developed. The duration of therapy, the results of the therapy, obstetrical complications and VTE were evaluated.

■ **Key words:** pregnancy; venous thromboembolism; thrombophilia; low molecular weight heparins; dipyridamole; acetylsalicylic acid.

■ Адреса авторов для переписки

Шабанова Надежда Александровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, врач акушер-гинеколог. Санкт-Петербург, Ул Льва Толстого 6/8.

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, заместитель директора по лечебной работе НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Shabanova Nadezda Aleksandrovna — post-graduate student Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, doctor, obstetrician and gynecologist.

Zainulina Marina Sabirovna — professor assistant Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, deputy director for medical and scientific work, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

3 Mendeleyevskaya Line, 199034, St. Petersburg, Russia.

E-mail: iagmail@ott.ru.