



© Е. Н. Пюрбеева<sup>2</sup>,  
М. С. Зайнулина<sup>1</sup>,  
Л. Б. Зубжицкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;  
<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФРАКСИПАРИНА У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ И СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

УДК 618.3-06:616.151.511:618.33-007.12]-08

■ Данное исследование выполнено с целью оптимизации комплексной терапии беременных с врожденной тромбофилией (ВТ) и синдромом задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП). В статье представлены результаты применения комплексного патогенетического лечения ВТ и СЗВРП с применением фраксипарина, проведена оценка эффективности фармакотерапии фраксипарином.

■ **Ключевые слова:** беременность; фраксипарин; врожденная тромбофилия (ВТ); синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП); фибриноген

### Введение

Анализ представлений и взглядов на лечение и профилактику тромботических осложнений у беременных, несмотря на значительные успехи современной медицины, указывает на сохраняющуюся актуальность данного вопроса и необходимость дальнейших научных поисков в этом направлении.

По данным многих исследований, истинная причина и частота тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде не всегда становится известной. Так, частота бессимптомного венозного тромбоза во время беременности колеблется в пределах 0,18–4,90 на 1000 родов [2, 4]. Исследования с использованием современных методов диагностики подтвердили, что большинство случаев тромбоза глубоких вен встречается во время беременности, частота их при этом составляет 0,55–1,20 на 1000 родов [8].

Актуальность проблемы тромботических осложнений в акушерстве обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью при тромбозе в системе нижней полой вены и тромбоземболии легочной артерии, но и трудностями своевременной диагностики микротромбообразования ввиду многообразия развивающихся клинических симптомов [3]. В настоящее время такие типичные акушерские осложнения, как гестоз, преждевременные роды, привычное невынашивание, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП) и другие принято связывать с повышенным тромбообразованием в маточно-плацентарном кровотоке [1, 5, 6, 7].

**Целью работы** явилось изучение влияния низкомолекулярного гепарина (НМГ) — фраксипарина на течение беременности и исходы родов у пациенток с врожденной тромбофилией (ВТ) и СЗВРП.

### Материалы и методы

Нами проведен анализ течения беременности и родов у 53 женщин с ВТ и СЗВРП. Комплекс диагностических мероприятий включал анализ анамнестических данных, объективное акушерское обследование, ультразвуковое исследование (фетометрия плода) и доплерометрическое исследование плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока.

Состояние системы гемостаза оценивали по данным коагулограммы, включающей определение времени свертывания крови, определение числа тромбоцитов в венозной кро-

ви и в плазме, определение времени ретракции сгустка, количества фибриногена, протромбинового индекса, активированного времени рекальцификации (АВР), агрегации тромбоцитов с АДФ, ристомицином и коллагеном, времени лизиса эуглобулиновой фракции и фибринолитической активности цельной крови, содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

У всех женщин с СЗВРП проводилось обследование на наследственные дефекты системы гемостаза: мутацию FV Leiden, мутацию G20210-A в гене протромбина, мутацию 4G/5G в гене PAI-1, мутацию G/A 455 в гене фибриногена, мутацию A1/A2 в гене рецептора тромбоцитов гликопротеина GrIIIa, мутацию 2A/2B в гене гликопротеина GrIb, мутацию T в гене гликопротеина GrIa, мутацию H1/H2 в гене рецептора АДФ. При диагностике тромбофилических мутаций использован метод полимеразной цепной реакции.

Для выявления циркуляторных и иммунологических нарушений в плаценте проводили иммуноморфологическое исследование с целью определения количества отложений на мембране синцитиотрофобласта фибриногена, патогенных иммунных комплексов (ПИК), включающих С3 фракцию комплемента человека, Ig A, Ig M, Ig G, а также провоспалительных цитокинов IL-1, IL-4, IL-6 методом прямой иммунофлюоресценции.

27 беременным с ВТ и СЗВРП в схему лечения помимо комплексной терапии плацентарной недостаточности (актовегин, милдронат, аскорбиновая кислота, глюкоза) были включены НМГ по следующей схеме: фраксипарин 0,3–0,6 мл подкожно 1 раз в день в течение 5–7 дней (1-я группа). Количество и режим введения фраксипарина были обусловлены массой тела беременной, степенью выраженности активации свертывающей системы, наличием и/или отсутствием в анамнезе тромбозоболоческих осложнений.

26 беременных с ВТ и СЗВРП получали комплексную терапию плацентарной недостаточности без НМГ (2-я группа).

Контрольную группу составили 34 здоровые беременные женщины, сопоставимые по возрасту, паритету и срокам гестации по сравнению с основной группой. Возраст беременных в 1-й группе составил  $27,85 \pm 1,11$  лет ( $p > 0,05$ ), во 2-й группе —  $28,42 \pm 0,85$  лет ( $p > 0,05$ ), что не имело достоверных различий по сравнению с контрольной группой ( $26,68 \pm 0,81$  лет). Срок беременности в сравниваемых группах также достоверно не различался: в 1-й группе он составил  $35,33 \pm 0,23$  недели ( $p > 0,05$ ), во 2-й группе срок беременности составил  $35,35 \pm 0,53$  недели ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой ( $36,15 \pm 0,34$  недели).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютеризированного пакета программ (Statistica V5.5A).

## Результаты исследований

Диагноз СЗВРП был установлен путем анализа анамнестических данных, данных объективного акушерского обследования, ультразвукового исследования (фетометрия плода). У женщин 1-й и 2-й групп диагностированы преимущественно симметричные формы СЗВРП с частотой 62,96 и 57,69 % соответственно.

Также мы выявили достоверное увеличение частоты мутации 4G/5G в гене PAI-1, мутации A1/A2 в гене GrIIIa, мутации G/A455 в гене фибриногена, а также комбинации двух и более генетических дефектов гемостаза у женщин с СЗВРП по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

При изучении гемостазиологических показателей у беременных 1-й группы и 2-й группы до лечения выявлены характерные изменения, которые демонстрируют активацию свертывающей системы у беременных с ВТ и СЗВРП: укорочение времени свертывания крови, повышение количества фибриногена, снижение количества тромбоцитов как в плазме, так и в венозной крови, повышение агрегации тромбоцитов с АДФ, ристомицином и коллагеном, значительное повышение ретракции сгустка и показателей РФМК (табл. 2).

Многие показатели коагулограммы у женщин 1-й группы после лечения нормализовались (вре-

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов и их сочетаний в группах обследованных женщин

Показатель \ Группа	1-я группа n = 27		2-я группа n = 26		Контрольная группа n = 34	
	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %
Наличие одного дефекта	5	18,52 ± 7,47 *	8	30,77 ± 9,05 *	3	8,82 ± 4,86
Сочетание двух дефектов	5	18,52 ± 7,47 **	10	38,46 ± 9,54 **	3	8,82 ± 4,86
Сочетание трех дефектов	13	48,15 ± 9,61 ***	9	34,61 ± 9,32 ***	1	2,94 ± 2,89

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

Таблица 2

Результаты коагулологического исследования у женщин с физиологическим течением беременности и у беременных с ВТ и СЗВРП до лечения

Показатель коагулограммы	1-я группа n = 27		2-я группа n = 26		Контрольная группа n = 21	
	M ± m	min ÷ max	M ± m	min ÷ max	M ± m	min ÷ max
Время свертывания, мин	4,49 ± 0,61 ***	3,1 ÷ 7,8	4,46 ± 0,58 ***	3,5 ÷ 7,5	6,4 ± 0,6	5,1 ÷ 9,4
Фибриноген, г/л	6,05 ± 0,11 **	5,5 ÷ 6,5	6,35 ± 0,14 ***	5,75 ÷ 7,5	4,9 ± 0,1	3,25 ÷ 4,75
Протромбиновый индекс, %	102,35 ± 1,55	87 ÷ 112	104,00 ± 1,13	95 ÷ 119	100 ± 0,9	94 ÷ 110
АВР, сек	76 ± 1,19 **	70 ÷ 89	73,42 ± 1,39 **	60 ÷ 81	70,2 ± 1,2	68 ÷ 85
Количество тромбоцитов в венозной крови	186,65 ± 4,67 **	130 ÷ 230	182,65 ± 4,22 **	129 ÷ 217	194,69 ± 7,67	130 ÷ 310
Количество тромбоцитов в плазме	273,35 ± 8,73 ***	169 ÷ 345	287,9 ± 8,5 **	141 ÷ 331	292,9 ± 11,9	144 ÷ 445
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	157,6 ± 4,38 ***	150 ÷ 172	147,7 ± 2,6 **	125 ÷ 163	139,2 ± 3,3	100 ÷ 162
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	143,4 ± 4,42	110 ÷ 170	145,6 ± 3,2	105 ÷ 166	140,8 ± 3,2	120 ÷ 172
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	157,96 ± 2,1 ***	150 ÷ 169	151,9 ± 3,4 ***	120 ÷ 170	140,8 ± 5,34	100 ÷ 168
Фибринолитическая активность зуглобулиновой фракции, мин	27,25 ± 0,62	22 ÷ 32	26,1 ± 0,6	15 ÷ 30	23,25 ± 2,04	14 ÷ 31
Фибринолитическая активность цельной крови, %	1,76 ± 0,28	0,8 ÷ 5	1,7 ± 0,2	0,9 ÷ 4,45	1,39 ± 0,20	0,9 ÷ 4,7
Ретракция сгустка, %	41,02 ± 1,78 ***	27 ÷ 52,4	40,17 ± 1,65 ***	26 ÷ 52,15	29,5 ± 2,1	2,2 ÷ 46
РФМК, мг %	18,8 ± 0,51 ***	12 ÷ 31	18,69 ± 1,17 ***	11 ÷ 30	3,50 ± 0,08	2,6 ÷ 4,1

\* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001 по сравнению с контрольной группой

мя свертывания крови и количество тромбоцитов в венозной крови и в плазме, количество фибриногена, агрегация тромбоцитов с АДФ, с ристомидином и с коллагеном, показатели фибринолитической активности цельной крови, ретракции сгустка и содержание РФМК), в то время как нормализации показателей коагулограммы у женщин 2-й группы не произошло (табл. 3).

В результате изучения доплерометрических характеристик маточно-плацентарного кровотока в исследуемых группах (систола-диастолическое отношение — СДО, индекс резистентности — ИР, пульсационный индекс — ПИ) получены следующие данные. При ВТ и СЗВРП независимо от степени тяжести наблюдалось увеличение СДО (p < 0,001), ИР (p < 0,001) и ПИ (p < 0,001) в обеих маточных артериях, а также СДО (p < 0,001), ИР (p < 0,005) и ПИ (p < 0,001) в артерии пуповины по сравнению с соответствующими показателями у женщин с физиологической беременностью.

Так, у беременных 1-й группы показатели СДО, ИР и ПИ в артерии пуповины до лечения составили 4,28 ± 0,14; 0,76 ± 0,01 и 1,65 ± 0,16 соответственно, показатели СДО, ИР и ПИ в правой и левой маточных артериях до лечения составили 3,59 ± 0,04; 3,68 ± 0,08; 0,63 ± 0,01; 0,66 ± 0,01; 1,52 ± 0,03; 1,57 ± 0,05 соответственно, что превышало 95-ю перцентиль для данного срока бере-

менности. После лечения НМГ у беременных 1-й группы отмечено достоверное снижение сосудистой резистентности в маточных артериях и артерии пуповины (p < 0,001).

У беременных 2-й группы показатели СДО, ИР и ПИ в артерии пуповины до лечения составили 4,28 ± 0,14; 0,77 ± 0,01 и 1,68 ± 0,1 соответственно, показатели СДО, ИР и ПИ в правой и левой маточных артериях до лечения составили 3,55 ± 0,15; 3,89 ± 0,11; 0,71 ± 0,09; 0,64 ± 0,01; 1,50 ± 0,04 и 1,53 ± 0,02, что также превышало 95-ю перцентиль для данного срока беременности. После лечения без НМГ у беременных 2-й группы отмечается улучшение показателей доплерометрии и достоверное снижение сосудистой резистентности в маточных артериях (p < 0,01).

У 23 (85,2 %) пациенток 1-й группы роды произошли в срок, в 4 (14,8 %) случаях роды были преждевременными в отличие от 2-й группы, где срочных родов было 19 (73 %), преждевременных — 7 (27 %) (p < 0,001). Число родоразрешенных через естественные родовые пути в 1-й группе составило 77,78 %, что не имело достоверных различий по сравнению со 2-й группой, где число родоразрешенных через естественные родовые пути составило 69,23 % (p > 0,05). Родоразрешенных путем операции кесарева сечения в 1-й группе оказалось 6 женщин (22,22 %), что также досто-

Таблица 3

## Показатели коагулологического исследования у беременных с ВГ и СЗВРП до и после лечения

Показатель коагулограммы	1-я группа, n = 27				2-я группа, n = 26			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	M ± m	min ÷ max	M ± m	min ÷ max	M ± m	min ÷ max	M ± m	min ÷ max
Время свертывания, мин	4,49 ± 0,61	3,1 ÷ 7,8	6,41 ± 0,59 ***	4,4 ÷ 10	4,46 ± 0,58	3,5 ÷ 7,5	4,7 ± 0,42 *	3,8 ÷ 7,6
Фибриноген, г/л	6,05 ± 0,11	5,5 ÷ 6,5	4,22 ± 0,15 ***	3,2 ÷ 5,5	6,35 ± 0,14	5,75 ÷ 7,5	6,06 ± 0,25 *	3,2 ÷ 7,0
Протромблиновый индекс, %	102,35 ± 1,55	87 ÷ 112	101,00 ± 0,77	96 ÷ 110	104 ± 1,13	95 ÷ 119	103,02 ± 0,69	93 ÷ 115
АВР, сек	76,00 ± 1,19	70 ÷ 89	74,40 ± 1,05 *	62 ÷ 83	73,42 ± 1,39	60 ÷ 81	72,94 ± 0,87	59 ÷ 83
Количество тромбоцитов в венозной крови	186,65 ± 4,67	130 ÷ 230	208,8 ± 5,7 ***	170 ÷ 280	182,65 ± 4,22	129 ÷ 217	201,92 ± 4,83 *	130 ÷ 310
Количество тромбоцитов в плазме	273,35 ± 8,73	169 ÷ 345	325 ± 6,4 ***	260 ÷ 385	287,9 ± 8,5	141 ÷ 331	309,36 ± 7,01 *	144 ÷ 445
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	157,60 ± 4,38	150 ÷ 172	138,6 ± 2,97 ***	112 ÷ 162	147,7 ± 2,6	125 ÷ 163	144,94 ± 2,22	100 ÷ 162
Агрегация тромбоцитов с ристомцином, %	143,4 ± 4,42	110 ÷ 170	123,4 ± 2,7 ***	118 ÷ 146	145,6 ± 3,2	105 ÷ 166	144,53 ± 2,13	105 ÷ 166
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	157,96 ± 2,10	150 ÷ 169	131,10 ± 4,06 ***	105 ÷ 146	151,9 ± 3,4	126 ÷ 190	149,55 ± 2,77	100 ÷ 247
Фибринолитическая активность эулобулиновой фракции, мин.	27,25 ± 0,62	22 ÷ 32	22,34 ± 0,61 ***	10 ÷ 29	26,1 ± 0,6	15 ÷ 32	25,31 ± 0,53	14 ÷ 30
Фибринолитическая активность цельной крови, %	1,76 ± 0,28	0,8 ÷ 7,5	1,43 ± 0,12 ***	0,9 ÷ 7,5	1,7 ± 0,2	0,90 ÷ 4,47	1,60 ± 0,18	1,10 ÷ 4,45
Ретракция сгустка, %	41,02 ± 1,78	27,0 ÷ 52,4	35,50 ± 1,72 ***	30,0 ÷ 52,3	40,17 ± 1,65	26,00 ÷ 52,15	32,21 ± 1,46 **	11,0 ÷ 52,4
РФМК, мг %	18,8 ± 0,51	12 ÷ 31	13,46 ± 0,59 ***	7 ÷ 20	18,69 ± 1,17	11 ÷ 30	16,03 ± 0,74 **	10 ÷ 28

\* — p &lt; 0,05; \*\* — p &lt; 0,01; \*\*\* — p &lt; 0,001 по сравнению с показателями до лечения

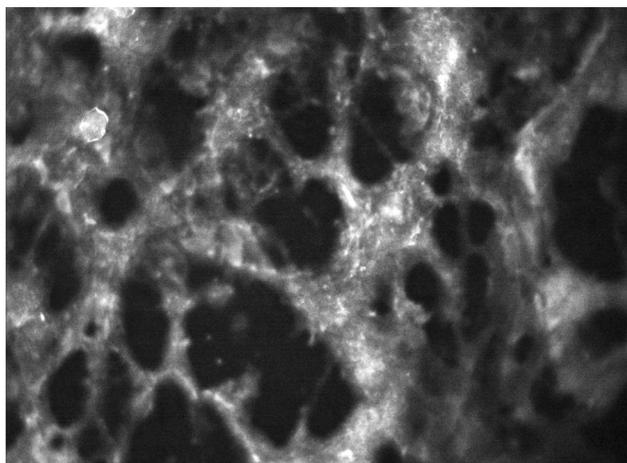


Рис. 1. Слабое специфическое свечение фибриногена на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона в плацентах женщин с VT и СЗВРП после комплексного лечения с включением фраксипарина.

Метод прямой иммунофлюоресценции. Препарат обработан специфической антифибриногеновой сывороткой. Увеличение 100. Интенсивность свечения 30 усл. ед.



Рис. 2. Специфическое свечение фибриногена на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона в плацентах женщин с VT и СЗВРП после комплексного лечения без включения фраксипарина.

Метод прямой иммунофлюоресценции. Препарат обработан специфической антикомплементарной сывороткой. Увеличение 100. Интенсивность свечения 280 усл. ед.

верно не отличалось от частоты кесарева сечения во 2-й группе — 8 женщин (30,77 %) ( $p > 0,05$ ).

При сравнительной характеристике массы новорожденных и оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте в исследуемых группах получены следующие результаты. В 1-й группе женщин, которым в комплексную схему лечения был включен фраксипарин, оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте составила  $7,5 \pm 0,21$  балла ( $p > 0,05$ ), на 5-й минуте —  $8,3 \pm 0,29$  балла ( $p < 0,001$ ), что достоверно выше по сравнению со 2-й группой ( $6,80 \pm 0,35$  балла и  $7,20 \pm 0,34$  балла соответственно). Вес детей в группе женщин, получавших фраксипарин, также значительно больше, чем вес детей в группе женщин, не получавших фраксипарин —  $2935,92 \pm 102,70$  грамма и  $2262,30 \pm 44,36$  грамма соответственно ( $p < 0,001$ ).

В результате иммуноморфологического исследования в 1-й группе женщин после комплексного лечения плацентарной недостаточности с включением фраксипарина иммунологические депозиты на мембранах синцитиотрофобласта в биоптатах плацент выявлялись в достоверно меньшем числе наблюдений по сравнению со 2-й группой: фибриноген выявлен в 36,3 % наблюдений в центре и на периферии; отдельные иммуноглобулины и провоспалительные цитокины обнаружены в минимальном числе наблюдений без фиксации С3 фракции комплемента ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). В биоптатах плацент 2-й группы женщин после комплексного лечения плацентарной недостаточности без включения фраксипарина ПИК и отложения фибриногена обнаружены в 100 % случаев как в центре, так и на периферии (рис. 2). При

идентификации классов иммуноглобулинов в этой же группе в наибольшем числе наблюдений обнаружены Ig A — 100 % и в центре и на периферии; Ig M — 88,8 % соответственно; Ig G — 66,6 % в центре и 33,3 % на периферии. В местах отложения ПИК обнаружены провоспалительные цитокины в высоком проценте наблюдений: IL1, IL4 в 88,8 %, IL6 — 100 % случаев соответственно.

При анализе полутонких срезов плацент женщин 2-й группы методом электронной микроскопии значительная часть ворсин хориона лишена микроворсинок. В местах отложения ПИК на мембранах микроворсинок происходит постепенное разрушение пограничных мембран микроворсинок с последующим разрушением не только синцитиотрофобласта, но и мембран эндотелия сосудов ворсин хориона.

Следует отметить, что во 2-й группе обследованных плацент является характерным образование многочисленных тромбов в сосудах, которые морфологически проявляются синдромом слипания эритроцитов, и в отложении фибрина. В контрольной группе женщин с физиологической беременностью при исследовании плацент иммуноморфологическим методом ПИК не обнаружено ( $0,61 \pm 0,10$  %).

### Обсуждение результатов

Данные, полученные в результате нашего исследования, позволяют говорить о наличии взаимосвязи между увеличенным содержанием в крови генных маркеров тромбофилии и осложненным СЗВРП течением беременности ( $r = +0,3$ ;  $p < 0,01$ ). У женщин с VT и СЗВРП, получивших комплекс-

ную терапию без фраксипарина, при исследовании биоптатов плацент на мембранах синцитиотрофобласта наблюдается иммунопатологический процесс с выявлением фибриногена, ПИК, провоспалительных цитокинов в высоком проценте наблюдений, что сопровождается разрушением микроворсинок синцитиотрофобласта, а также сопровождается повышенным тромбообразованием в межворсинчатом пространстве. У женщин с ВТ и СЗВРП, которым в комплексное лечение были включены НМГ, при исследовании биоптатов плацент фибриноген и ПИК не обнаружены ( $p < 0,001$ ), что говорит о высокой эффективности антикоагулянтной терапии.

Препаратами выбора на сегодняшний день в мире являются препараты из группы НМГ. НМГ получают путем деполимеризации нефракционированного гепарина. Их молекулярная масса составляет 4–8 кД. НМГ не обладают антитромбиновым свойством, т. е. не вызывают гипокоагуляцию, а противотромботический эффект осуществляется преимущественно через влияние на фактор Хагемана. При молекулярной массе фракций более 5400 Да наблюдается анти-Ха активность. 30 % активности НМГ осуществляется через АТ III, а остальные 70 % через ингибицию тканевого фактора (ТГФ) и высвобождение простациклина.

Применение НМГ при беременности не оказывает какого-либо отрицательного действия на плод и мать. По данным многоцентровых рандомизированных исследований, при использовании НМГ в малых и промежуточных дозах (менее 75 анти-Ха ед/кг/сут, 75–150 анти-Ха ед/кг/сут соответственно) клинически значимые геморрагические проявления во время беременности и родов отсутствовали.

НМГ рекомендованы к применению при тромбофилических состояниях у беременных многими международными научными обществами и стали de facto стандартом антитромботической профилактики при беременности. Недавно были опубликованы результаты исследования LIVE-ENOX [9]. Применение фраксипарина у 180 беременных женщин с тромбофилией в анамнезе было эффективным и привело к рождению живых детей в 84 % случаев при использовании дозы 40 мг/день. Не было отмечено ни одного случая тромбоза, ни одного клинически значимого кровотечения или эпизода тромбоцитопении.

Отсутствие геморрагических осложнений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении у матери и новорожденного является клинико-лабораторными критериями длительной и безопасной терапии НМГ.

## Выводы

Проведенное нами комплексное лечение ВТ и СЗВРП с включением НМГ, направленное на улучшение маточно-плацентарного кровообращения, позволило улучшить показатели свертывающей системы

крови, способствовало нормализации доплерометрических показателей, в 85,2 % случаев позволило пролонгировать беременность, улучшило исходы беременности и родов для новорожденных ( $p < 0,05$ ).

## Литература

1. Айламазян Э. К. Тромбофилия и ее роль в развитии акушерской патологии / Айламазян Э. К., Петрищев Н. Н., Зайнулина М. С. // Эфферентная терапия. — 2004. — № 3. — С. 13–18.
2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / Баркаган З. С. — М.: Медицина, 1980.
3. Доброхотова Ю. Э. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности / Доброхотова Ю. Э., Ли А. Д., Джобавва Э. М. // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 16–23.
4. Кулаков В. И. Острый тромбоз вен нижних конечностей в акушерстве / Кулаков В. И., Черная В. В., Балуда В. П. — М.: Медицина, 1982.
5. Михайлов И. Б. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии / Михайлов И. Б., Ярославский В. К. — М.: Фолиант, 2001.
6. Мусаев З. М. Оценка эффективности лекарственной терапии синдрома задержки развития плода / Мусаев З. М., Стрижаков А. Н., Наумчик Б. Н. // Материалы III Рос. форума «Мать и дитя». — М., 2001. — С. 6–15.
7. Серов В. Н. Плацентарная недостаточность / Серов В. Н. // Трудный пациент. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 18–19.
8. Савельев В. С. Тромбоз легочных артерий / Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Кириенко А. И. — М.: Медицина, 1979.
9. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study / Brenner B., Hoffman R., Carp H. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, N 2. — P. 227–229.

Статья представлена Э. К. Айламазяном  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

## EFFECACY AAPPLICATION OF FRAXIPARINI IN PREGNANCY WITH BORN THROMBOPHILIA AND INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTHION

Purbieva E. N., Zainulina M. S., Zubzhitskaya L. B.

■ **Summary:** The aim of the study was to investigate possible ways of the treatment optimization in pregnancy with intrauterine growth restricthion and inborn thrombophilia. We can see the results of a complex pathogenic treatment IUGR and IT with the application fraxiparini and the effectiveness of the pharmacotherapy fraxiparini.

■ **Key words:** pregnancy; fraxiparini; inborn thrombophilia (IT); intrauterine growth restricthion (IUGR); fibrinogen