



© М. С. Зайнулина, А. В. Арутюнян,
Е. А. Корнюшина, А. В. Пустыгина,
М. И. Мирашвили

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
кафедра акушерства и гинекологии

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ

УДК: 618.3-06:616.151.5

■ Обследовано 106 беременных с тромбофилией и невынашиванием в анамнезе и 36 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Выявлена более высокая частота наследственной тромбофилии и мультигенной тромбофилии у беременных с невынашиванием по сравнению со здоровыми женщинами. Применение коррекции нарушений гемостаза у 56 беременных с невынашиванием с первого триместра беременности позволило достичь более высокой частоты срочных родов и снизить частоту осложнений беременности.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; тромбофилия; Д-димер; фраксипарин; курантил; гестоз; плацентарная недостаточность; задержка внутриутробного развития плода.

Введение

Репродуктивное здоровье женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе определяется множественными факторами, предрасполагающими к развитию осложнений при последующей беременности. Поиск этих факторов с целью их коррекции при планировании беременности включает в себя следующее: обследование на инфекции урогенитального тракта, эндокринное, иммунологическое обследование, выявление пороков развития полового аппарата, исключение хромосомных аномалий. В свете последних исследований в протокол обследования пациенток с отягощенным акушерским анамнезом многие центры в нашей стране и за рубежом включают выявление наследственной тромбофилии. Связь мутации фактора V Leiden, мутации 20210 G→A в гене протромбина, полиморфизма 677C→T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с осложненным течением и неблагоприятными исходами беременности наиболее активно изучалась в ходе исследований, проведенных за последнее десятилетие. Однако количество работ, оценивавших генетический статус женщин с отягощенным акушерским анамнезом, во много раз превышает количество исследований, посвященных оценке коагулологических параметров у этой группы пациенток.

Адаптивные изменения гемостаза при физиологическом течении беременности, служащие для предотвращения избыточной кровопотери в родах, хорошо изучены. Наиболее выражены данные изменения в третьем триместре беременности, когда выявляется повышение VII, X, VIII факторов, фибриногена V, фактора Виллебранда. Наряду с активацией коагуляционного потенциала наблюдается подавление функционирования антикоагулянтной системы крови, в частности развивается резистентность к протеину С (ПС) и снижение активности протеина S [12, 22]. В исследовании Donohoe S. и соавт. помимо значительного повышения уровня ф XIIa, VIIa при нормальной беременности выявлялось повышение комплекса тромбин–антитромбин, фрагментов протромбина F1+2, Д-димера. [21]. В результате в II и III триместрах беременности наблюдается незначительная активация внутрисосудистого свертывания крови. Наши знания о генетической предрасположенности к тромбообразованию — наследственной тромбофилии объясняют развитие тромбозов различной локализации у беременных, в том числе и тромбообразования в сосудах маточно-плацентарного кровеносного русла. Однако полиморфизмы, предрасполагающие к тромбофилии, обнаруживаются и

у здоровых женщин, соматический и акушерский анамнез которых не отягощен. С другой стороны, при наличии отягощенного акушерского анамнеза, в том числе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, привычного невынашивания, тяжелого гестоза, задержки внутриутробного развития плода не всегда выявляется генетическая предрасположенность к тромбофилии. В связи с этим возникает вопрос — какие патофизиологические механизмы лежат в основе срыва физиологического адаптивного режима функционирования системы гемостаза и переход его к избыточной активации, что влечет за собой нарушения микроциркуляции в различных регионах кровообращения в организме беременной и предрасполагает к развитию акушерских осложнений? Какие факторы способствуют реализации наследственной тромбофилии в виде нарушений коагуляции и какие факторы обеспечивают компенсацию и состояние здоровья при ее наличии?

От 15 до 20% всех беременностей заканчиваются потерей плода. Привычное невынашивание определяется как 2 или более спонтанных выкидышей и встречается с частотой около 5% у женщин репродуктивного возраста. После исключения всех возможных причин до 20% повторных выкидышей остаются необъяснимыми. Эпидемиологические исследования говорят о том, что наследственная тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов этого состояния [31, 32, 39, 45].

Уникальное клеточное строение материнского сосудистого русла в гемохориальной плаценте поднимает важный вопрос о регуляции местного гемостаза. По данным исследований [13, 14, 15, 20, 27, 35, 41], человеческий и мышинный трофобласт экспрессируют большое число продуктов генов, регулирующих гемостаз, экспрессируемых также и эндотелием. Это такие молекулы, как тромбомодулин (ТМ), эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРПС), ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) и другие, регулирующие активность тромбина. Клетки трофобласта экспрессируют регуляторы вазодилатации и функции тромбоцитов, такие, как NO-синтаза 2, циклооксигеназа-2 и простаглицлин-синтаза. В трофобласте также экспрессируются регуляторы фибринолиза — ингибитор активатора плазминогена и тканевой активатор плазминогена. Эти данные говорят о подобии эндотелия и трофобласта в отношении способности регулировать антикоагулянтную и фибринолитическую системы. Особенностью регуляции плацентарного гемостаза является то, что за экспрессию факторов, регулирующих его, ответственны как гены матери, так и гены плода. Для успешного контроля свертывания необходимо содружественное

полноценное функционирование продуктов генов трофобласта и материнских генов. Такое двойное регулирование может служить своеобразной «подушкой безопасности», позволяющей компенсировать состояние гемостаза в случае одностороннего наследственного дефекта. С другой стороны, некоторые продукты генов трофобласта могут представлять возможный риск неблагоприятного течения беременности у женщин с тромбофилией. Исследования на генетически модифицированных мышках подтверждают эту гипотезу [43].

ТМ, ЭРПС и ИПТФ — ассоциированные с мембраной молекулы, осуществляющие свои функции на поверхности трофобласта. Если целостность пути ПС (регулируемого ЭРПС и ТМ) необходима для пролонгирования беременности, полный дефицит ПС плода сам по себе совместим с нормальной функцией плаценты. Это наблюдение согласуется с мнением о том, что ТМ и ЭРПС, локализованные на трофобласте, обеспечивают свою необходимую антикоагулянтную функцию, взаимодействуя с ПС матери. Имеются также данные о том, что наличие тромбофилических мутаций не всегда связано с тромбозом плаценты, но может вызывать структурные аномалии формирующейся плаценты [19]. Женщины с привычным невынашиванием имеют риск невынашивания при последующей беременности, составляющий около 30–34%. У беременных с тромбофилией еще более возрастает. [50].

В ряде исследований, проведенных среди женщин с неблагоприятными исходами беременности, показано, что наследственная тромбофилия может увеличивать риск потери плода [1, 2, 3]. В 1996 году в ретроспективном исследовании случай-контроль, в которое были включены женщины из семей с наследственной тромбофилией и тромбозами, было показано значительное увеличение риска мертворождения у носительниц наиболее тяжелых форм тромбофилии (мутации фактора V Leiden, протромбина G 20210A, гена *MTHFR* 677 C/T), комбинированных дефектов или дефицита антитромбина-III [28]. В систематическом обзоре Robertson L. и соавт. делается вывод о том, что имеется положительная связь привычного невынашивания с гетерозиготной мутацией фактора V Leiden или протромбина G20210A [46]. Носители этих дефектов имели более высокий риск потери плода в первом и втором триместрах, но абсолютный риск все же оставался низким. В метаанализе данных о тромбофилии и потери беременности сообщается о связи наличия двух или более случаев потери беременности и носительства фактора V Leiden, гомозиготный полиморфизм гена *MTHFR* 677 C/T не подтвержден как фактор риска [7, 17, 47]. Однако есть и противоположное мнение. В ходе двух популяционных исследований,

включавших 3020 женщин, у носителей фактора V Leiden не выявлено повышенной частоты невынашивания во II триместре, а также гестоза и задержки внутриутробного развития плода [5,40]. Возможно, различие результатов перечисленных работ обусловлено различным популяционным составом исследуемых групп, а также и различным объемом генетического обследования — в большинстве работ определялись мутация фактора V Leiden, полиморфизм гена *MTHFR* 677 C/T, гена протромбина. Неоднозначность результатов наводит на мысль о том, что для оценки степени риска тромбофилии для развития осложнений беременности информации только о генотипе недостаточно. Риск, по всей видимости, может быть адекватно оценен только с учетом фенотипических проявлений генетических дефектов, которые проявляются клиническими симптомами тромбофилии и могут быть выявлены при коагулологическом исследовании. Такой подход к оценке риска тромбофилии подтверждается в работе Rai R. и соавторов, где была показана большая связь привычного невынашивания с наличием приобретенной резистентности к протеину С, чем с наличием мутации фактора V Leiden при обследовании 1000 женщин [18].

Несмотря на разнородность оценки риска невынашивания при том или ином варианте тромбофилии, в литературе есть сообщения об улучшении исходов беременности при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии беременным с невынашиванием и наследственной тромбофилией [6, 9, 10, 16, 29, 34].

Патогенетическое обоснование эффективности данной терапии, по-видимому, состоит в предотвращении тромбоза в плаценте. Интерес представляет тот факт, что тромбозы в плацентарной ткани обнаруживались у женщин с невынашиванием неясного генеза независимо от наличия тромбофилии. Более того, провоспалительные изменения, такие как изменение соотношения цитокинов Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2, активация системы комплемента, также выявляются у данной группы пациенток. В связи с этим, Monien S. и соавторы связывают положительный эффект терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) для профилактики неблагоприятных исходов беременности у 162 женщин с привычным невынашиванием неясного генеза не только с антикоагулянтным, но и с противовоспалительным действием. Маркеры тромбофилии были выявлены у 27,8% беременных. Необходимо особо отметить, что у пациенток с тромбофилией частота рождения живых детей не отличалась от таковой у женщин без наследственной тромбофилии. Эти данные поддерживают утверждение о том, что НМГ эффективны у паци-

енток с привычным невынашиванием как при наличии тромбофилии, так и в ее отсутствии. [50].

С накоплением данных о значимости наследственной тромбофилии для развития осложнений беременности формируется неоднозначное отношение к наличию полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии. Основное внимание, по нашему мнению, в настоящий момент привлекает изучение факторов, реализующих патологический генотип. В силу того что на данном этапе развития науки эти факторы четко не очерчены, в практической деятельности можно опираться на клинические и лабораторные (коагулологические) ориентиры для выявления пациенток с повышенным риском осложнений беременности. Клиническим ориентиром риска осложнений беременности могут служить неблагоприятные исходы беременности и акушерские осложнения в анамнезе. По мнению Greer I. A., неблагоприятное течение беременности — это проявление материнского фенотипа, которое, как и коагулологические изменения, отражает протромботическую тенденцию при беременности, приводящую к повреждению плаценты [25], что требует обязательного рассмотрения вопроса о предгравидарной подготовке и ведения последующей беременности с применением антиагрегантов и антикоагулянтов.

Таким образом, вопрос о роли тромбофилии в развитии осложненного течения беременности является приоритетным как в научных исследованиях, так и в практической деятельности.

Методы исследования

Нами обследовано 106 беременных с невынашиванием, которые наблюдались в Центре тромбофилий НИИ акушерства и гинекологии в 2006–2009 гг. В анамнезе у пациенток имелось от 1 до 5 потерь беременности в 1-м и/или во 2-м триместрах. В исследование не включали женщин, имеющих тяжелую соматическую патологию и хронические заболевания в стадии декомпенсации, сахарный диабет, заболевания печени. Пациентки наблюдались в Центре с момента диагностики беременности до родоразрешения. В комплекс обязательного обследования входило выявление наследственной тромбофилии, коагулологическое исследование крови по 12 параметрам, определение Д-димера, гомоцистеина, агрегационной активности тромбоцитов. Определение фактора Виллебранда, фибронектина, плазмин-α2-антиплазминового комплекса, Д-димеров проведено иммуноферментным методом.

Методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов выявляли мутации в гене фактора V (FV Leiden), мутации 20210 G→A в гене протромбина, полиморфизма 675 4G→5G в гене *PAI-1*, полиморфизма

455 G→A в гене фибриногена, полиморфизма 1565T→C в гене гликопротеина GPIIb, полиморфизма 677C→T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизма I/D в гене тканевого активатора плазминогена (PLAT). На сегодня технология биочипов занимает лидирующую позицию среди подходов, применяемых для анализа генетического полиморфизма и мутаций.

Все пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу составили 56 беременных, которым помимо стандартного лечения осложнений беременности проводилась коррекция гемостаза с применением фраксипарина и/или курантила по показаниям с первого триместра. В группу сравнения вошли 50 женщин, не получавших антикоагулянтов и/или антиагрегантов. Средний возраст обследованных в основной группе и группе сравнения достоверно не различался и составил соответственно $30,66 \pm 0,63$ и $31,04 \pm 0,66$ лет. Контрольную группу составили 36 женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст беременных из контрольной группы достоверно не отличался от такового у беременных основной группы и группы сравнения ($31,97 \pm 0,82$), сроки беременности при включении в исследование также достоверно не различались и составили в основной группе $7,82 \pm 0,43$, в группе сравнения — $7,61 \pm 0,62$ и в контрольной группе — $8,1 \pm 0,39$ недель.

Результаты исследования

Общая частота встречаемости наследственной тромбофилии была достоверно выше при невынашивании беременности по сравнению с контрольной группой (100 и 77,78% соответственно, $p < 0,001$). Частота мультигенной тромбофилии у беременных с невынашиванием составила 71,69% и также статистически значимо превышала таковую в контрольной группе 50% ($p < 0,05$). Нами не было выявлено значимых различий по частоте встречаемости отдельных полиморфизмов, однако сочетание полиморфизмов, отвечающих за нарушения в системе фибринолиза — PAI-1 и PLAT, достоверно чаще определялось при невынашивании беременности по сравнению с контрольной группой (33,96% и 13,89% соответственно, $p < 0,05$). При невынашивании выявлена более высокая частота наличия одновременно 3-х полиморфизмов — 22,64% по сравнению с контрольной группой — 2,78% ($p < 0,01$). Также в группе женщин с невынашиванием встречались сочетания мутации фактора V Leiden с тремя и четырьмя другими полиморфизмами, в отличие от контрольной группы (частота составила соответственно 2,83% и 0,94%). Эти данные подчеркивают значимость мультигенной тромбофилии для реализации осложнений беременности.

По нашим данным, нарушения в системе гемостаза у беременных с невынашиванием развиваются с первого триместра беременности, при исследовании свертывающейся крови с ранних сроков беременности определяются маркеры повышенного внутрисосудистого свертывания и повышение агрегационной активности тромбоцитов. Состояние гиперкоагуляции выявлялось в первом триместре беременности с относительно невысокой частотой — до 6,5%, однако средняя концентрация Д-димера в первом триместре у беременных с невынашиванием составила $314,29 \pm 34,23$ нг/мл в основной и $330,46 \pm 38,93$ нг/мл в группе сравнения, что достоверно выше, чем в контрольной группе $221,94 \pm 19,43$ нг/мл ($p < 0,05$) и свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови уже с первого триместра. При невынашивании беременности у беременных с тромбофилией проводилась предгравидарная подготовка. При выявлении повышения агрегации тромбоцитов и/или повышения содержания в крови фактора Виллебранда назначается курантил в дозе 25 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла. В случае нарушения агрегационной функции тромбоцитов антиагрегантная терапия курантилом в дозе 25–75 мг 3 раза в день курсами по 21 дню была продолжена в первом триместре беременности.

При наличии гиперкоагуляции и/или активации внутрисосудистого свертывания крови (повышение концентрации Д-димера) в этот период назначали антикоагулянтную терапию. В качестве антикоагулянтной терапии применяли фраксипарин курсами по 5–10 дней и более в суточной дозе от 0,3 до 0,6 мл. Длительность применения и доза препарата подбирались в зависимости от веса тела, клинической картины и темпа нормализации показателей системы гемостаза, и в ряде случаев, при стойких нарушениях свертывающей системы, терапия продолжалась на протяжении всей беременности.

При наличии АФС помимо коррекции нарушений системы гемостаза по описанной схеме были проведены курсы плазмафереза и курсы иммуноглобулинов (интраглобин). При наличии гипергомоцистеинемии помимо антикоагулянтной терапии применялась фолиевая кислота и витамины группы В (препарат ангиовит по 1–2 таблетки в день).

У женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием частым осложнением беременности является отслойка плодного яйца. В основной группе и группе сравнения частота данного осложнения составила 46,42% и 38% и достоверно не различалась. При наличии отслойки плодного яйца выявлена достоверно более высокая частота повышения в крови антикоагулянтного плацентарного протеина аннексина 5 в первом триместре, чем при отсут-

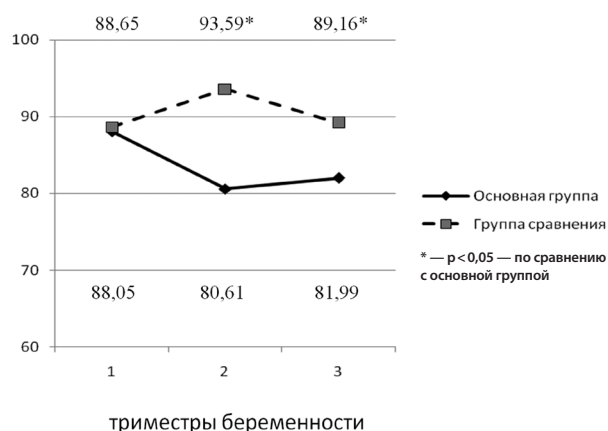


Рис. 1. Степень индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ, концентрация 2мкМ (%)

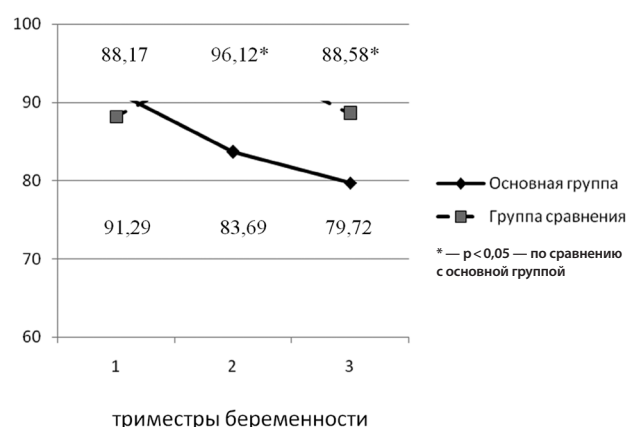


Рис. 2. Скорость индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ, концентрация 2мкМ (%/мин)

ствии данного осложнения (45% и 10,50%, $p < 0,05$), что, возможно, связано с отщеплением аннексина 5 с поверхности трофобласта. Таким образом, можно предположить, что отслойка плодного яйца в первом триместре беременности наблюдается у беременных с мембранопатией, что является показанием для назначения мембранопротекторных препаратов, например омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. При развитии отслойки плодного яйца возможно продолжение антиагрегантной терапии, так как при этом, по нашим данным, не наблюдалось прогрессирования отслойки. Антикоагулянтную терапию мы рекомендуем продолжить при появлении признаков организации очага отслойки плодного яйца.

Контроль параметров свертывания крови проводился каждые 2–3 недели или чаще в зависимости от тяжести нарушений свертывания. Контроль необходимо продолжать во втором и третьем триместрах беременности с целью своевременной коррекции нарушений гемостаза, которая должна проводиться с учетом показателей физиологически протекающей беременности.

При обследовании в первом триместре в обеих группах показатели степени и скорости индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2мкМ) достоверно не различались, однако на терапии степень и скорость индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2мкМ) во втором и третьем триместре беременности была достоверно ниже в основной группе, чем в группе сравнения (см. рисунок 1 и 2).

Концентрация Д-Димера во втором и третьем триместрах беременности с основной группе составила $429,15 \pm 47,73$ нг/мл и $557,21 \pm 38,83$ нг/мл и была достоверно ниже, чем в группе сравнения, — $652,86 \pm 75,84$ нг/мл и $715,5 \pm 37,84$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Принципиальное значение имеет ранняя коррекция нарушений гемостаза на этапе формиро-

вания плаценты, когда закладываются условия для физиологического протекания беременности. Эффективность данного подхода показывают результаты нашего исследования. При применении своевременной коррекции нарушений гемостаза у беременных с невынашиванием в анамнезе беременность достоверно чаще завершается срочными родами, чем при отсутствии данного лечения (91,07 и 72% соответственно, $p < 0,05$). В основной группе женщин, получавших лечение нарушений свертывания крови в первом триместре, наблюдалась только легкая степень гестоза, в отличие от группы, не получавшей лечения, где гестоз средней степени развился в 8%, а гестоз тяжелой степени в 2% случаев. Необходимо отметить более раннее начало проявлений гестоза в отсутствие проводимой терапии, чем в основной группе ($31,23 \pm 0,67$ недель и $34,44 \pm 0,56$ недель соответственно, $P < 0,001$). В основной группе также наблюдалось достоверное снижение гистологически подтвержденной плацентарной недостаточности по сравнению с группой женщин, не получавших лечения в первом триместре беременности (8,82 и 33,33% соответственно, $p < 0,05$). Задержка внутриутробного развития плода встречалась с частотой 11,36% в группе без коррекции гемостаза с первого триместра и не выявлена в основной группе.

Необходимо отметить, что антикоагулянтная терапия НМГ должна занять должное место в практике амбулаторного лечения беременных. Эффективность и безопасность данного режима длительного лечения подтверждается как нашими данными, так и данными зарубежных исследователей [38].

Одной из положительных сторон использования НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином является снижение потенциального риска кровотечения. Это представляется особенно важным в акушерской практике, так как послеродовое кровотечение является причиной развития серьезной материнской заболеваемости в послеро-

довом периоде [52]. Применение НМГ не связано с повышением риска кровотечения во время родов. В одном из систематических обзоров [26] частота серьезных кровотечений составила 1,98% по сравнению с риском массивного кровотечения (0,7%) (определяемого как потеря крови более 1500 мл) по данным проспективного исследования, где НМГ не применялся [52]. Известно, что риск тромбоцитопении, вызванной применением НМГ, намного ниже, чем при применении нефракционированного гепарина, и описывается в обзоре Greeg и Nelson-Piercy [26], где не было отмечено случаев развития связанной с тромбозом тромбоцитопении среди 2777 беременных женщин, проходящих лечение НМГ.

В свете понимания изменения фармакокинетики дальтепарина и эноксапарина во время беременности [4, 11], рекомендовано их применение 2 раза в день для лечения венозных тромбозов (ВТЭ) во время беременности (эноксапарин 1 мг/кг раз в день, дальтепарин 100 ед/кг 2 раза в день). Предварительные биохимические данные сравнительно небольшого количества женщин показали, что введение тинзапарина 1 раз в день (175 ед/кг) может быть использовано для лечения ВТЭ во время беременности [48].

Рутинное измерение на пике активности анти-Ха для пациенток во время беременности не рекомендовано, кроме случаев женщин с экстремальными показателями массы тела (менее 50 кг или более 90 кг) или женщин с другими отягощающими факторами (с нарушением функции почек или с повторными ВТЭ), что предрасполагает к повышенному риску [24]. Рутинный подсчет количества тромбоцитов проводить не рекомендуется (кроме случаев применения нефракционированного гепарина) [30, 51]. Женщины с ВТЭ в антенатальном периоде могут получать подкожное введение НМГ до окончания беременности [23, 24, 33, 36, 44] в режиме применения каждые 12 часов. Если эта терапия требует мониторинга (например, при экстремальных показателях веса тела или при нарушении функции почек), целью является достичь 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.

Подкожное введение НМГ имеет преимущества по сравнению с использованием гепарина под АПТВ-мониторингом с целью поддерживающего лечения ВТЭ во время беременности. Упрощенная терапевтическая схема НМГ является удобной и позволяет проводить лечение вне стационара. Женщины должны быть обучены инъекции сами, что позволяет вести таких пациенток на дому до родов.

Во избежание нежелательного эффекта антикоагулянтов во время родов введение НМГ нужно

прекратить, как только женщина думает, что роды начались либо при подтверждении начала родов. Во время планированных родов введение НМГ нужно прекратить за 24 ч до индукции родов или кесарева сечения. Кровотечения, связанные с введением НМГ, очень редки [49].

При проведении терапии НМГ необходимо обращать пристальное внимание на развитие кожных реакций, которые встречаются в 0,3–0,6% случаев. В исследованиях [8] сообщается, что кожные реакции наиболее распространены при беременности. Кожные проявления встречаются при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), поэтому ГИТ необходимо исключать при наличии кожных проявлений. Смена НМГ может разрешить данное побочное явление, однако если развивается перекрестная реакция, то выбор НМГ ограничивается. В большинстве случаев у пациенток с некрозом кожи ГИТ и тромбоз развиваются если гепарин не отменяют вовремя. Фондапаринукс — прямой ингибитор тромбина, который может служить альтернативой для пациенток с гиперчувствительностью к НМГ, однако его влияние на течение беременности полностью не изучено [42].

Необходимо также учитывать, что лечение эндокринной патологии, приводящей к невынашиванию и бесплодию, в частности гормональная терапия с применением эстрогенов, стимуляция овуляции требуют мониторинга состояния свертывания крови в качестве неотъемлемого компонента успешной предгравидарной подготовки. Стимуляция овуляции связана с повышением таких факторов коагуляции, как фактор V, фибриноген, фактор Виллебранда, повышение маркеров активации коагуляции, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димеров, нарушение антикоагулянтной системы, снижение антитромбина и протеина S. При наличии синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) нарушения свертывающей системы крови носят более выраженный характер [37]. Авторы сообщают, что концентрация Д-димера и комплекса тромбин–антитромбин выше у женщин с СГЯ с неблагоприятным исходом беременности, несмотря на то, что уровень Д-димера положительно связан с уровнем эстрадиола и количеством ооцитов. Последнее говорит о важной роли коагуляции в процессе имплантации. При нормально протекающем цикле ЭКО изменения гематокрита незначительны и эффект гемоконцентрации минимален [37]. Нами было обследовано 45 женщин, имеющих в анамнезе неудачные попытки ЭКО (от одной до восьми). Каждой пациентке было проведено исследование свертывающей системы крови по 12 параметрам, определение фактора Виллебранда, фибронектина, плазмин-

α 2-антиплазминового комплекса, гомоцистеина, агрегации тромбоцитов, содержания Д-димеров. Методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов выявляли тромбофилические мутации. Мультигенная тромбофилия была выявлена у 92,8% обследованных. В 52,1% случаев имелся высокий риск акушерских осложнений, в 46,1% — умеренный риск. Частота выявления мутации фактора V Leiden составила 4,7%, полиморфизм G20210-A в гене протромбина был выявлен в 7,1% случаев. Антифосфолипидный синдром наблюдался у 23,8% женщин, при этом в 90% случаев он сочетался с наследственной тромбофилией. Гипергомоцистеинемия выявлена у 33,3% пациенток. При первичном обращении в 75% случаев было выявлено повышение степени и скорости агрегации тромбоцитов, в 45,4% случаев обнаружен повышенный Д-димер. Всем женщинам проводилась предгравидарная подготовка с учетом выявленных изменений. Перед циклом ЭКО при выявлении гипергомоцистеинемии назначали ангиовит в дозе 2 таблетки в день на протяжении одного месяца, при гиперагрегации тромбоцитов — курантил по 75–225 мг в сутки, при выявлении активации внутрисосудистого свертывания крови (повышение содержания Д-димера) назначали фраксипарин в дозе 0,3–0,6 мл, длительность терапии зависела от динамики показателей гемостаза. Фраксипарин отменялся за сутки до пункции и до переноса эмбриона и возобновлялся через 24 часа после пункции и через 4 суток после переноса. В результате предгравидарной подготовки все женщины к началу ЭКО имели нормальные показатели агрегации тромбоцитов и Д-димера. В результате предгравидарной подготовки и коррекции изменений гемостаза во время цикла ЭКО беременность наступила у 88,4% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе.

Таким образом, у женщин с неудачами ЭКО и с невынашиванием выявлены мультигенная тромбофилия и активация внутрисосудистого свертывания крови, что потребовало прегравидарной подготовки и коррекции системы гемостаза с ранних сроков беременности.

Обследование на наличие наследственной тромбофилии и оценка параметров гемостаза — обязательный компонент обследования женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и беременных с акушерской патологией, поскольку тромбофилия может выступить и как этиологический фактор, и как важное патогенетическое звено различных осложнений беременности. Кроме того, обследование на наследственную тромбофилию должно быть комплексным и включать в себя изучение тромбофилических полиморфизмов генов факторов свертывания, фибринолитической

системы, рецепторов тромбоцитов и ферментов, участвующих в обмене метионина, так как именно мультигенная тромбофилия является фоном для развития осложненного течения беременности. Женщинам с отягощенным анамнезом необходимо проводить исследование свертывающей системы крови при подготовке к беременности и мониторинг коагулограммы на протяжении беременности даже в отсутствие наследственной тромбофилии, так как у этих пациенток часто выявляются признаки активации внутрисосудистого свертывания, требующие адекватной коррекции.

Коррекция нарушений в системе гемостаза у беременных с тромбофилией в период формирования плаценты до завершения инвазии трофобласта необходима для пролонгирования беременности и профилактики таких отдаленных осложнений, как тяжелые формы гестоза, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Литература

1. Айламазян Э. К., Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии // Акуш. и гин. — 2007. — № 5. — С. 38–42.
2. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904с.
3. Тромбофилии и пути совершенствования анти тромботической профилактики и терапии при беременности / Баркаган З. С. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2004. — №5. — С. 62–68.
4. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy / Blomback M. [et al.] // Blood Coag. Fibrinol. — 1998. — Vol. 9. — P. 343–50.
5. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy / Lindqvist P. G. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 81, N 4. — P. 532–537.
6. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants / Grandone E. [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2008. — Vol. 19, N3. — P. 226–230.
7. Attia J., Dudding T., Infante-Rivard C. Addendum to: The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype. A meta-analysis // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 92, N2. — P. 434.
8. Baglin T. P. Low-molecular-weight heparins and new strategies for the treatment of patients with established venous thrombosis. // Haemostasis. — 1996. — Vol. 26, N2. — С. 10–15.
9. Brenner B. Enoxaparin treatment improves the gestational outcome of pregnant women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX Study // Blood. — 2003. — Vol. 102.
10. Brenner B., Kupferminc M. J. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2003. — Vol. 17, N 3. — P. 427–439.

11. Changes in the pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy / Casele H. L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 1113–1117.
12. Development of resistance to activated protein C during pregnancy / Cumming A. M. [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 725–727.
13. Developmentally regulated gene expression of thrombomodulin in postimplantation mouse embryos / Weiler-Guettler H. [et al.] // *Development.* — 1996. — Vol. 122, N7. — P. 2271–2281.
14. Distribution of endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR) during mouse embryo development / Crawley J. T. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 88, N2. — P. 259–266.
15. *Edstrom C. S., Calhoun D. A., Christensen R. D.* Expression of tissue factor pathway inhibitor in human fetal and placental tissues // *Early Hum. Dev.* — 2000. — Vol. 59, N2. — P. 77–84.
16. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study / Ruffatti A. [et al.] // *Lupus.* — 2005. — Vol. 14, N2. — P. 120–128.
17. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / Kovalevsky G. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164, N5. — P. 558–563.
18. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage / Rai R. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16, N5. — P. 961–965.
19. Fetal gene defects precipitate platelet-mediated pregnancy failure in factor V Leiden mothers / Sood R. [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204, N5. — P. 1049–1056.
20. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells / Sood R. [et al.] // *Blood.* — 2006. — Vol. 107, N8. — P. 3173–3180.
21. Fluctuations in levels of antiphospholipid antibodies and increased coagulation activation markers in normal and heparin-treated antiphospholipid syndrome pregnancies / Donohoe S. [et al.] // *Lupus.* — 2002. — Vol. 11, N1. — P. 11–20.
22. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy / Comp P. C. [et al.] // *Blood.* — 1986. — Vol. 68, N4. — P. 881–885.
23. *Gillis A., Shushan A., Eldor A.* Use of low molecular weight heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 1992. — Vol. 39. — P. 297–301.
24. *Greer I., Hunt B. J.* Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 128. — P. 593–601.
25. *Greer I. A.* Low molecular weight heparin for pregnancy complications? // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, suppl. 3. — P. 22–25.
26. *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.
27. Increase in expression and activity of thrombomodulin in term human syncytiotrophoblast microvilli / Fazel A. [et al.] // *Placenta.* — 1998. — Vol. 19, N4. — P. 261–268.
28. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia / Preston F. E. [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348, N9032. — P. 913–916.
29. Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis—own experience / Agnieszka S. M. [et al.] // *Ginek. Pol.* — 2008. — Vol. 79, N9. — P. 630–634.
30. *Keeling D., Davidson S., Watson H.* The Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia // *Br. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 133. — P. 259.
31. *Kujovich J. L.* Thrombophilia and pregnancy complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, N2. — P. 412–424.
32. *Kutteh W. H., Triplett D. A.* Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* — 2006. — Vol. 24, N1. — P. 54–66.
33. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: case series / Rodie V. A. [et al.] // *BJOG.* — 2002. — Vol. 109. — P. 1020–1024.
34. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology / Badawy A. M. [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2008. — Vol. 28, N3. — P. 280–284.
35. *Maruyama I., Bell C. E., Majerus P. W.* Thrombomodulin is found on endothelium of arteries, veins, capillaries, and lymphatics, and on syncytiotrophoblast of human placenta // *J. Cell. Biol.* — 1985. — Vol. 101, N2. — P. 363–371.
36. *Monreal M.* Long-term treatment of venous thromboembolism: the place of low molecular weight heparin // *Vessels.* — 1997. — Vol. 3. — P. 18–21.
37. *Nelson S. M.* Prophylaxis of VTE in women — during assisted reproductive techniques. // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, Suppl. 3. — P. 8–15.
38. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice / Zidane M. [et al.] // *Haematologica.* — 2006. — Vol. 91, N8. — P. 1052–1058.
39. Pabinger I., Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3, N 8. — P. 1603–1610.
40. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy / Murphy R. P. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, N1. — P. 266–270.
41. Protease nexin 1 is expressed in the human placenta. / White E. A. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1993. — Vol. 69, N2. — P. 119–123.
42. *Schapkaitz E., Jacobson B. F.* Delayed hypersensitivity to low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnancy // *Afr. Med. J.* — 2007. — Vol. 97, N12. — P. 1255–1257.
43. *Sood R.* Thrombophilia and fetal loss: Lessons from gene targeting in mice // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, Suppl. 2. — P. 79–84.
44. *Thomson A. J., Walker I. D., Greer I. A.* Low molecular weight heparin for the immediate management of thromboembolic disease in pregnancy // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1904.

45. Thrombophilia and pregnancy complications / Brenner B. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 92, N4. — P. 678–681.
46. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study / Robertson L. [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 132, N2. — P. 171–196.
47. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis / Rey E. [et al.] // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361, N 9361. — P. 901–908.
48. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. / Smith M. P. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 190. — P. 495–501.
49. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy / Bates S. M. [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 163. — C. 627–644.
50. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia / Monien S. [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2009. — Vol. 15, N6. — P. 636–644.
51. *Warkentin T. E., Greinacher A.* Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — Vol. 126, suppl. 3. — C. 311–337.
52. *Waterstone M., Bewley S., Wolfe C.* Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study // *BMJ.* — 2001. — Vol. 322. — P. 1089–1093.

Статья представлена О. Н. Аржановой
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

CURRENT APPROACH TO DIAGNOSIS, MEDICATION AND PROPHYLAXIS OF OBSTETRICAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH THROMBOPHILIA

M. S. Zainulina, A. V. Arutjunyan, E. A. Kornjushina,
A. V. Pustygina, M. I. Mirashvili

■ **Summary:** We examined 106 pregnant patients with thrombophilia and a history of miscarriage and 36 healthy women with normal pregnancy. Our data demonstrated higher frequency of inherited thrombophilia and combined thrombophilic polymorphisms in women with a history of miscarriage compared to healthy women. The use of medication for haemostatic lesions correction in 56 patients with a history of miscarriage during the first trimester allowed to achieve higher frequency of term labor and lower frequency of pregnancy complications.

■ **Key words:** miscarriage; thrombophilia; D-dimer; nadroparin; dipyridamole; EPH gestosis; placental insufficiency; fetal growth retardation.

■ Адреса авторов для переписки

Арутюнян Александр Вартанович — д. б. н., проф. рук. лаборатории биохимии.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., заместитель директора по лечебной и научной работе.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Корнюшина Екатерина Амировна — аспирант.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Пустыгина Антонина Васильевна — научный сотрудник лаборатории перинатальной биохимии.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: apustygina@rambler.ru

Мирашвили Марина Ивановна — клинический ординатор.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: mmirashvili@mail.ru

Arutjunyan Alexandr Vartanovich — Dr. Sci., Head of the department of biochemistry.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Zainulina Marina Sabirovna — MD, deputy director for medical and scientific work.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Kornjushina Ekaterina Amirovna — post-graduate.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Pustygina Antonina Vasilyevna — research assistant.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: apustygina@rambler.ru

Mirashvili Marina Ivanovna — resident.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: mmirashvili@mail.ru