

© М. С. Зайнулина,  
Е. А. Корнюшина, Д. Р. Бикмуллина

## ТРОМБОФИЛИЯ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

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

УДК: 618.3-06:616.151.5

■ **Обследование на наличие наследственной тромбофилии и оценка параметров гемостаза — обязательный компонент обследования женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и беременных с акушерской патологией. Авторы рекомендуют дифференцированный подход к определению степени риска акушерских осложнений у женщин с наследственной тромбофилией и применение разработанного ими алгоритма диагностических и лечебных мероприятий для профилактики акушерских осложнений.**

■ **Ключевые слова:** тромбофилия; Д-димер; фраксипарин; курантил; транексамовая кислота; невынашивание беременности; гестоз; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Нарастание тромбогенного потенциала во время беременности — хорошо известный феномен, имеющий важное адаптационное значение и выражающийся в повышении уровня ряда прокоагулянтных факторов, таких как факторы XII, X, IX, VIII, V, VII, фактор Виллебарнда, фибриноген [34]. Также имеет место подавление физиологических антикоагулянтных механизмов, что проявляется снижением протеина S и повышением резистентности к протеину C [7, 19]. Результатом этих изменений является незначительная активация внутрисосудистого свертывания крови, наблюдаемая во II и III триместрах беременности. Один из важнейших вопросов, стоящих перед исследователями и практическими врачами, заключается в том, когда физиологическая адаптация системы свертывания крови превращается в патогенетическое звено осложнений беременности, и какие воздействия являются ключевыми для инициации каскада свертывания крови. Крайними проявлениями прогрессирования нарушений свертывания крови выступают, с одной стороны, тромбоземболические осложнения, являющиеся основной причиной материнской смертности в экономически развитых странах Европы, с другой стороны, кровотечения с коагулопатическим механизмом развития. Вместе с тем, акушерские кровотечения остаются основной причиной материнской смертности в Российской Федерации, составляя в разные годы от 17 до 23 % [1, 4, 5].

Особое место отводится наследственной тромбофилии, которая является одним из основных факторов, предрасполагающих к нарушениям коагуляции, начиная с этапа имплантации и формирования плаценты. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (РАI-I), тканевого фактора (ТФ) и снижение активатора плазминогена тканевого и урокиназного типов, а также металлопротеиназ матрикса [25]. Эти механизмы препятствуют образованию гематом при инвазии трофобласта. Эмбрион также может синтезировать тканевой и урокиназный активаторы плазминогена и металлопротеиназы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации [28]. Эта фаза наиболее уязвима, различные факторы могут повреждающим образом влиять на процесс имплантации. С точки зрения влияния тромбофилии на процесс имплантации, наиболее ярким примером являются полиморфизм РАI-I и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза, а также циркуляция антифосфолипидных антител.

Адекватное развитие и дифференцировка трофобласта также является результатом, с одной стороны, воздействия материнской системы гуморальных факторов (в том числе

коагуляционных), а с другой — функцией самого трофобласта, обладающего потенциалом регулировать свертывающую систему. Генетический состав трофобласта и материнского эндотелия отличаются друг от друга. Поэтому процесс коагуляции в зоне контакта материнской крови и трофобласта содружественно регулируется системными факторами свертывания матери и клеточными регуляторными компонентами, экспрессирующимися на поверхности клеток трофобласта, что определяется генами плода [35].

В последнее время рассматривается негемостазиологическая роль факторов коагуляционного каскада в процессах имплантации и развития плаценты. Выявлено, что снижение уровня тканевого фактора у плода приводит к структурным аномалиям формирующейся плаценты, включающим снижение клеточных контактов между первым слоем трофобласта и эндометрием, нарушение формирования материнских лакун [35]. При генетических дефектах определенных факторов свертывания, например тромбомодулина, не обнаружено явного тромбоза в маточно-плацентарных сосудах и в плацентарном ложе, однако выявляется нарушение роста и морфогенеза плаценты [18].

Активированные тромбоциты также влияют на развитие и функцию плаценты, высвобождая биогенные пептиды, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (**VEGF**), тромбоцитарный фактор роста (**TGF-β**) и другие. Кроме того, тромбоциты могут напрямую взаимодействовать с трофобластом [24]. В исследовании Sato показано, что факторы, выделяемые тромбоцитами, могут влиять на миграцию и дифференцировку клеток культуры человеческого вневорсинчатого трофобласта [31]. На основании экспериментальных работ сделано предположение, что возможной причиной развития плацентарной недостаточности является активация тромбоцитов, опосредованная тромбином.

Мысль о том, что наследственная тромбофилия обуславливает развитие бесплодия сама по себе, не получила убедительного подтверждения, поскольку она выявляется с той же частотой при бесплодии, что и в контрольных группах в большинстве исследований. Исключения составляют женщины с повторными неудачами имплантации при проведении ВРТ. Обращает на себя внимание высокий процент генетической тромбофилии, в том числе мультигенной (57%) у пациенток с неудачами ЭКО, при этом в 46,7% выявляются мутации в генах фибринолитической системы, в 31% случаев антифосфолипидный синдром, в 20,7% их сочетание [2].

В ряде исследований, проведенных среди женщин с неблагоприятными исходами бере-

менности, показано, что наследственная тромбофилия может увеличивать риск потери плода. 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 [22]. В последнем систематическом обзоре [38] делается вывод о том, что имеется положительная связь привычного невынашивания в первом триместре, однократной потери беременности во втором и третьем триместре при наличии тромбофилии, связанной с гетерозиготной мутацией фактора V Leiden или протромбина G20210A. Носители этих дефектов имели более высокий риск потери плода в первом и втором триместрах, но абсолютный риск все же оставался низким. В мета-анализе 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 [9, 15, 39]. Вместе с тем, существует и другая точка зрения. 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 [6, 33]. Противоречие результатов различных исследований наводит на мысль о неточности в оценке степени риска. Возможная причина этого в различном популяционном составе исследуемых групп. Интересным представляется тот факт, что в одной из работ, включавшей более 1000 женщин [16], выявлена большая связь привычного невынашивания с наличием приобретенной резистентности к протеину С, чем с наличием мутации фактора V Leiden. Возможно, это связано не с мутацией самой по себе, а с фенотипическим проявлением генетических аномалий в определенных условиях, что не позволяет точно оценивать риск того или иного осложнения беременности в отрыве от клинических проявлений тромбофилии и коагулологических показателей.

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 [8, 11, 12, 29].

В ряде работ показана связь тяжелого гестоза и наличия тромбофилии, в частности, Ramrus и соавторы выявили тромбофилию в 40% случаев при тяжелом гестозе. В данном исследовании обследование на тромбофилию включало не только анализ на генетические полиморфизмы, но также и на резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию и антикардиолипиновые антитела [21]. Позже в крупных исследованиях были получены противоречивые результаты. В трех из четырех крупных работах, включавших более 200 женщин с тяжелым гестозом, не была показана связь фактора V Leiden с данным осложнением беременности. В ходе проведения мета-анализа было показано, что наличие фактора V Leiden и полиморфизма гена *MTHFR* 677 С/Т и других наследственных форм тромбофилии способствовало повышению риска тяжелого гестоза, однако подтверждение этой связи слишком недостаточно, чтобы рекомендовать рутинный скрининг беременных на тромбофилию [26, 27]. В одном из последних когортных исследований, включавшем 4000 беременных, показано отсутствие связи между наличием фактора V Leiden и неблагоприятными исходами и осложнениями беременности, такими как задержка внутриутробного развития плода, гестоз [37]. В связи с этим понятие о степени риска тромбофилии для развития осложнений беременности постепенно трансформируется. Закономерным представляется вопрос: в каких условиях генетический фактор реализуется и становится виновным в развитии патологического состояния? Возможно, чтобы дать ответ на этот вопрос, необходимо усилить внимание к клиническим проявлениям и к тщательному мониторингу состояния свертывающей системы. Особенно это касается женщин с неблагоприятными исходами беременности. Существует мнение о том, что решение о применении антикоагулянтной терапии беременным с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе нужно принимать не на основании наличия врожденной тромбофилии, а на основании неблагоприятного анамнеза. Это мнение базируется на том, что неблагоприятное течение беременности — это проявление материнского фенотипа, которое, как и коагулологические изменения, отражает протромботическую тенденцию при беременности, приводящую к повреждению плаценты [20].

Беременные с тяжелым течением гестоза входят в группу высокого риска по акушерским кровотечениям, которые являются основной причиной материнской смертности в Российской Федерации. Следует отметить, что гестоз является фактором риска развития преждевременной

отслойки нормально расположенной плаценты, а это осложнение всегда рассматривается как состояние витальной угрозы, поскольку в 30% случаев является причиной массивных кровотечений, приводящих к материнской смертности, а также является основной причиной антенатальной гибели плода. У беременных с тяжелым гестозом наблюдаются различные нарушения системы гемостаза, часто выражающиеся в тромбоцитопении, активации внутрисосудистого свертывания крови, а также в патологической плазминеми, свидетельствующей об активации фибринолитической системы. В связи с этим у беременных с тяжелым гестозом развитие геморрагического шока и ДВС-синдрома может произойти при кровопотере, незначительно превышающей физиологическую [3], поэтому коррекция системы гемостаза и разработка новых подходов к профилактике коагулопатических кровотечений при гестозе имеют приоритетное значение.

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

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта под руководством академика РАМН, з. д. н. РФ, профессора Э. К. Айламазяна занимается проблемой тромбофилий более 10 лет, четыре года назад открыт амбулаторный акушерско-гинекологический Центр тромбофилий. Ежегодно в Центре регистрируется около 1500 обращений. Преемственность между амбулаторно-поликлинической и стационарной помощью обеспечена работой специализированного на патологии свертывающей системы крови отделения патологии беременности, в котором 1000 беременных ежегодно получают лечение.

Нами обследована 101 беременная с невынашиванием, которые наблюдались в Центре тромбофилий НИИ акушерства и гинекологии в 2006–2009 г. В анамнезе у пациенток имелось от 1 до 5 потерь беременности в 1 и/или во 2 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, гомотеина, агрегационной активности тромбоцитов. Определение фактора Виллебранда, фибриногена, плазмин- $\alpha$ 2-антиплазминового комплек-

са, Д-димеров проведено иммуноферментным методом.

Методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов выявляли мутации в гене фактора V (ФV Leiden), мутации 20210 G→A в гене протромбина, полиморфизм 675 4G→5G в гене *PAI-1*, полиморфизм 455 G→A в гене фибриногена, полиморфизм 1565T→C в гене гликопротеина GpIIIa, полиморфизм 677C→T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм 807C→T в гене гликопротеина GPIa, полиморфизм R353Q G→A в гене фактора VII. На сегодняшний день технология биочипов занимает лидирующую позицию среди подходов, применяемых для анализа генетического полиморфизма и мутаций.

Все пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу составили 55 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 46 женщин, не получавших антикоагулянтов и/или антиагрегантов. Средний возраст обследованных в основной группе и группе сравнения достоверно не отличался и составил соответственно  $31,33 \pm 0,95$  и  $31,11 \pm 0,68$  лет. Контрольную группу составили 40 женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст беременных из контрольной группы достоверно не отличался от такового у беременных основной группы и группы сравнения ( $29,5 \pm 4,57$ ), сроки беременности при включении в исследование также достоверно не отличались 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.

В нашем исследовании выявлена высокая частота мультигенной тромбофилии у беременных с невынашиванием — 74,1%. Наиболее часто выявлялись тромбофилические полиморфизмы, ответственные за нарушения в системе фибринолиза — в гене ингибитора тканевого активатора плазминогена (*PAI*) (73,26%), в гене тканевого активатора плазминогена (*PLAT*) (48,15%) и в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) (59,41%). Мутация фактора V Leiden выявлена в 8,91%. Полиморфизм A1/A2 в гене рецептора тромбоцитарного гликопротеина (GpIIIa) определялся в 33,66% случаев. Наиболее редкой находкой при генетическом исследовании был полиморфизм G20210→A в гене протромбина (2,97%). Сочетание четырех полиморфизмов генов встречалось достоверно чаще у беременных с невынашиванием (13,86%) по сравнению с контрольной группой (3,45%) ( $p < 0,05$ ). В отличие от контрольной

группы, у женщин с невынашиванием выявлялись комбинации из пяти и шести полиморфизмов (4,95% и 0,9% соответственно). Сочетание фактора V Leiden с четырьмя и пятью другими полиморфизмами имелось только в группе с невынашиванием и не выявлено в контрольной группе (частота составила соответственно 0,99% и 1,98%). Эти данные подчеркивают значимость мультигенной тромбофилии для реализации осложнений беременности. Антифосфолипидный синдром у беременных с невынашиванием выявлен в 24,2% случаев, при этом в контрольной группе случаев антифосфолипидного синдрома не было.

По нашим данным, нарушения в системе гемостаза у беременных с невынашиванием развиваются с первого триместра беременности, при исследовании свертывающей крови с ранних сроков беременности определяются маркеры повышенного внутрисосудистого свертывания и повышение агрегационной активности тромбоцитов (85%). Состояние гиперкоагуляции выявлялось в первом триместре беременности с относительно невысокой частотой — до 2,94%, однако средняя концентрация Д-димера в первом триместре у беременных с невынашиванием составила  $314,96 \pm 35,42$  нг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), 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 по 25 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 назначалась антикоагулянтная терапия. 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 подбиралась 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 плазмафе-

Таблица 1

## Нормальные показатели параметров гемостаза при беременности

Триместры беременности	Агрегация тромбоцитов		Д-димер (нг/мл)
	Степень агрегации (реагент АДФ, мкМ)	Скорость агрегации (реагент АДФ, 2мкМ)	
I триместр	75,31 ± 5,67	74,45 ± 3,84	252 ± 43,26
II триместр	78,29 ± 2,726	80,40 ± 4,33	313,20 ± 79,11
III триместр	86,02 ± 3,12	83,68 ± 5,50	424,71 ± 51,59

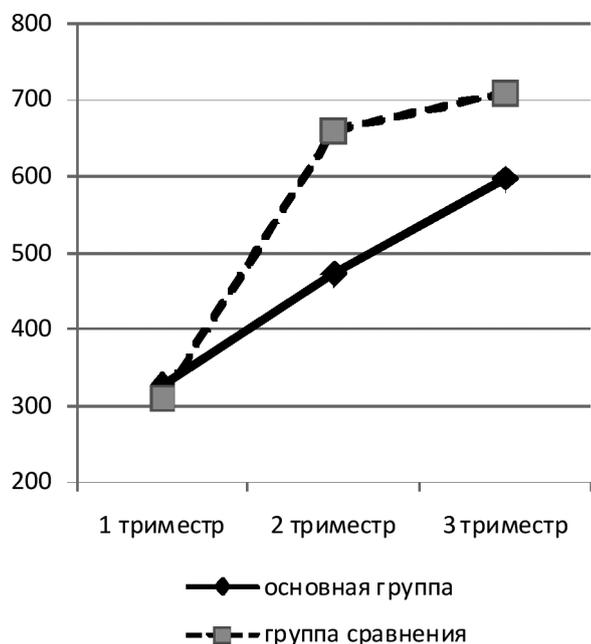


Рис. 1. Концентрация Д-димера (нг/мл) у беременных с невынашиванием

реза и курсы иммуноглобулинов (интраглобин). При наличии гипергомоцистеинемии помимо антикоагулянтной терапии применялась фолиевая кислота и витамины группы В (препарат ангиовит по 1–2 таблеткам 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 47,17% и 37,78% и достоверно не отличалась. При наличии отслойки плодного яйца выявлена достоверно более высокая частота повышения в крови антикоагулянтного плацентарного протеина аннексина 5 в первом триместре, чем при отсутствии данного осложнения (53,84% и 15,38%,  $p < 0,05$ ), 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 перпаратов, например омега-3 полиненасы-

щенных 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, который необходимо продолжать во втором и третьем триместрах беременности с целью своевременной коррекции нарушений гемостаза, которая должна проводиться с учетом показателей физиологической протекающей беременности (таб. 1).

При обследовании в первом триместре в обеих группах показатели степени и скорости индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2мкМ) достоверно не различались:  $88,39 \pm 2,88$  и  $91,54 \pm 3,14$  в основной группе;  $88,15 \pm 3,75$  и  $88,82 \pm 2,78$  в группе сравнения. На фоне проводимой терапии степень индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2 мкМ) во втором и третьем триместре беременности была достоверно ниже в основной группе, чем в группе сравнения ( $80,61 \pm 2,52$  и  $93,84 \pm 4,82$  во II триместре ( $p < 0,05$ ),  $82,38 \pm 2,31$  и  $89,12 \pm 3,55$  в III триместре соответственно ( $p < 0,05$ )). Аналогичные данные получены в основной группе и группе сравнения и для показателей скорости индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2мкМ):  $84,59 \pm 3,08$  и  $96,52 \pm 4,62$  во II триместре ( $p < 0,05$ ),  $79,36 \pm 2,64$  и  $88,05 \pm 3,74$  в III триместре соответственно ( $p < 0,05$ ). Концентрация Д-димера во II и III триместрах беременности была достоверно ниже в основной группе, чем в группе сравнения (рис. 1).

Принципиальное значение имеет ранняя коррекция нарушений гемостаза на этапе формирования 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 лече-

ния (88,37% и 70,73% соответственно,  $p < 0,05$ ). В основной группе женщин, получавших лечение нарушений свертывания крови в первом триместре, наблюдалось только легкая степень гестоза в отличие от группы, не получавшей лечение, где гестоз средней степени развился в 8,82%, а гестоз тяжелой степени в 3% случаев. Необходимо отметить более раннее начало проявлений гестоза в отсутствии проводимой терапии, чем в основной группе ( $30,88 \pm 0,76$  недели и  $34,13 \pm 0,82$  недели соответственно,  $p < 0,001$ ). В основной группе также наблюдалось достоверное снижение гистологически подтвержденной плацентарной недостаточности по сравнению с группой женщин, не получавших лечение в первом триместре беременности (8,33% и 31,03% соответственно,  $p < 0,05$ ). Задержка внутриутробного развития плода встречалась с частотой 13,89% в группе без коррекции гемостаза с первого триместра и не выявлена в основной группе.

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 некоторых факторов коагуляции, таких 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. Нами было обследовано 49 женщин, имеющих в анамнезе **неудачные попытки ЭКО** (от одной до семи). Каждой пациентке было проведено исследование свертывающей системы крови по 12 параметрам, определение фактора Виллебранда, фибронектина, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазминового комплекса, гомоцистеина, агрегации тромбоцитов, содержания Д-димеров. Методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов выявляли тромбофилические мутации.

В ходе исследования гемостазиологических показателей, а также исследование на маркеры наследственной тромбофилии у 73% женщин выявлены изменения в гемостазиограмме, у 86% женщин выявлены различные формы наследственной тромбофилии. 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 системы гемостаза. Фраксипарин отменялся за сутки до пункции и до переноса эмбриона и возобновлялся через 24 часа после пункции и через 4 суток после переноса. У 32 (65,3%) женщин наступила беременность, которая завершилась рождением живых детей.

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.

Нами были обследованы также 121 беременная с гестозом в III триместре, при этом критериями включения в основную группу были явления гестоза средней, тяжелой степени (17,36% и 42,15%) и преэклампсия (39,67%). Средний возраст беременных составил  $29,88 \pm 6,09$  года, а срок беременности при обследовании  $34,98 \pm 3,65$  недели. До момента госпитализации беременные ни в одном случае не получали антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, не проводилась профилактика ни гестоза, ни плацентарной недостаточности.

Контрольную группу составили 58 женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст беременных  $26,5 \pm 4,57$  года, срок беременности при обследовании  $36,85 \pm 2,94$ . В основной группе операцией кесарева сечения родоразрешены 26 (82,64%) женщин, в двух случаях роды закончились наложением выходных акушерских щипцов (1,65%). В двух случаях наблюдалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (1,65%). Пятнадцати женщинам производилась плазмотрансфузия и 4-гемотрансфузия. В контрольной группе родами через естественные родовые пути закончилась беременность у 43 (87,93%) женщин, 7 (12,07%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Плазмотрансфузии в контрольной группе не проводились, случаев преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты не было.

Лабораторные исследования включали: исследование свертывающей системы крови по 12 параметрам, определение фактора Виллебранда, фибронектина, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазминового комплекса, гомоцистеина, агрегации тромбоцитов, содержания Д-димеров. Методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов выявляли тромбофилические мутации.

Частота гетеро- и гомозиготных мутаций в генах факторов свертывания крови и рецепторов

Таблица 2

## Частота встречаемости наследственной тромбофилии у беременных с тяжелым гестозом

Ген	Беременные с тяжелым гестозом, n=77				Контрольная группа, n=58			
	Гетерозиготное носительство		Гомозиготное носительство		Гетерозиготное носительство		Гомозиготное носительство	
	абсол.	%	абсол.	%	абсол.	%	абсол.	%
<i>FVL</i>	3	3,90	0	0	1	1,72	0	0
<i>MTFHR</i>	41	53,25	5	6,49	26	44,83	6	10,34
<i>PAI-1</i>	42	54,55	26	33,77	30	51,72	15	25,86
<i>GPIIIa</i>	20	25,97	3	3,90	16	27,59	0	0
<i>Protr</i>	1	1,30	0	0	3	5,17	0	0
<i>FG</i>	30	38,96	5	6,49	22	37,93	5	8,62
<i>F7</i>	7	14,89	0	0	10	17,24	2	3,45
<i>GPIa</i>	20	41,67	9	18,75*	36	62,07	2	3,45

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

## Частота мультигенной тромбофилии у беременных с тяжелым гестозом

Гены	Беременные с тяжелым гестозом, n=77		Контрольная группа, n=58	
	абсол.	%	абсол.	%
<i>MTFHR+PAI-1</i>	41	53,25***	14	24,14
<i>MTHFR+GP</i>	25	32,47*	11	18,97
<i>PAI-1+GP</i>	35	45,45*	17	29,31
<i>MTHFR+PAI-1+GP</i>	23	29,87*	10	17,24
<i>FV+1</i> фактор	1	1,30	0	0
<i>Prot+1</i> фактор	0	0	0	0
<i>FV+2</i> фактора	2	2,60	1	1,72
<i>Prot+2</i> фактора	1	1,30	3	5,17

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

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

\*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

тромбоцитов у женщин основной и контрольной группы представлена в таблице 2. Как видно из таблицы, достоверных различий по частоте встречаемости тромбофилических полиморфизмов между двумя группами выявлено не было, кроме частоты гомозиготного полиморфизма в гене рецептора тромбоцитов *GPIa*.

Вместе с тем, обращает на себя внимание, что у всех женщин с тяжелым течением гестоза была выявлена наследственная тромбофилия, мутация по одному из 8 исследуемых генов выявлена в 5 (13,16%) случаях, мультигенные мутации — в 33 (86,84%) случаях, что достоверно выше, чем в группе контроля — в 3 (6%) и 16 (32%) случаях ( $p < 0,05$ ). В связи с этим была исследована частота различных сочетаний тромбофилических полиморфизмов у беременных основной и контрольной групп. Частота сочетаний тромбофилических полиморфизмов у беременных с тяжелым течением гестоза была достоверно выше (табл. 3),

что подтверждает роль мультигенной тромбофилии в развитии патологии беременности.

С целью выявления активации внутрисосудистого свертывания крови беременные были обследованы на содержание в крови *D*-димера. Средний уровень *D*-димера составил  $795,53 \pm 40,75$  нг/мл (при *N* до 250 нг/мл), что достоверно выше, чем в контрольной группе —  $424,71 \pm 51,59$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Проводилось определение содержания адгезивных белков-маркеров дисфункции эндотелия. Средний уровень фактора Виллебранда в группе беременных с тяжелым гестозом составил  $2,51 \pm 0,09$  Е/мл при колебаниях от 1,3 до 6,0 Е/мл (при норме до 1,5 Е/мл). Содержание фибронектина в плазме составило в среднем  $134,83 \pm 6,442$  мкг/мл (колебания от 63,2 до 220,4, при норме до 148 мкг/мл), что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $1,2 \pm 0,25$  Е/мл и  $86,7 \pm 8,37$  Е/мл соответственно),  $p < 0,05$ .

Вместе с тем, корреляционной взаимосвязи повышения Д-димера с какой-либо определенной мутацией в генах фибринолиза найдено не было. Концентрация плазмин- $\alpha$ 2-антиплазминового комплекса составила  $418,47 \pm 43,43$  нг/мл (при N до 170 нг/мл), что говорит о патологической плазминемии у беременных с тяжелым гестозом.

Кровопотеря в основной группе при родах через естественные родовые пути составила  $213,64 \pm 13,45$  мл, при операции кесарева сечения —  $717,39 \pm 40,62$  мл, что достоверно выше, чем в группе контроля —  $193,02 \pm 31,96$  мл и  $657,14 \pm 53,45$  мл соответственно ( $p < 0,05$ ), и может быть связано с активацией фибринолитической системы в ответ на внутрисосудистое свертывание крови, наблюдаемое при тяжелом течении гестоза. В пользу этого свидетельствуют наличие выраженной корреляционной взаимосвязи между величиной кровопотери и уровнем комплекса плазмин- $\alpha$ 2-антиплазмин (коэффициент корреляции 0,67) и содержанием Д-димеров (коэффициент корреляции 0,35).

Таким образом, у беременных с тяжелым течением гестоза выявлена мультигенная тромбофилия, являющаяся неблагоприятным фоном для беременности, а также активация внутрисосудистого свертывания крови с патологической плазминемией, приводящая к нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах при беременности и способствующая развитию коагулопатии потребления при родоразрешении.

Были обследованы также 72 женщины с **преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП)**, у которых исследовано содержание маркеров дисфункции эндотелия фактора Виллебранда и фибронектина, а также гемостазиологическое обследование: коагулограмма по 12 параметрам, скрининг нарушений в системе протеина С, выявление APC-резистентности, содержание антитромбина и Д-димера, обследование на врожденные нарушения системы гемостаза, а также морфологическое исследование плацент и иммуногистохимическое исследование экспрессии тромбомодулина, eNOS, аннексина 5 в синцитиотрофобласте и экспрессии тромбомодулина и фактора Виллебранда в эндометриальных отделах маточно-плацентарных артерий, которое проведено у 75 беременных с тяжелым течением гестоза и ПОНРП. У 56 ( $77,7 \pm 4,9\%$ ) женщин преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развивалась в III триместре беременности, у 14 ( $19,4 \pm 4,7\%$ ) женщин — в I периоде родов и у 2 ( $2,7 \pm 1,9\%$ ) женщин — в конце II периода родов.

У 59 женщин ( $81,9 \pm 4,5\%$ ) преждевременная отслойка плаценты развивалась на фоне гестоза, у

45 ( $62,4 \pm 5,7\%$ ) на фоне легкого течения гестоза, у 14 ( $19,5 \pm 4,7\%$ ) — на фоне гестоза средней степени тяжести, тяжелого течения гестоза и преэклампсии, у 13 женщин ( $18,1 \pm 4,5\%$ ) клинических и преклинических симптомов гестоза не было. У 39 женщин ( $54,1 \pm 5,9\%$ ) наблюдалась легкая степень тяжести отслойки плаценты (до 1/6 площади плаценты), у 25 ( $34,7 \pm 5,6\%$ ) — средняя степень тяжести (отслойка от 1/6 до 2/3 площади плаценты) и у 8 ( $11,2 \pm 3,7\%$ ) — тотальная отслойка плаценты.

Заслуживает быть отмеченным тот факт, что у женщин с тяжелым течением гестоза и с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты выявлены в 80% морфологические признаки патологической незрелости ворсинчатого дерева, неполная децидуальная перестройка не только миометриальных, но и эндометриальных отделов спиральных артерий плацентарного ложа, что свидетельствует о нарушении не только II, но и I волны инвазии трофобласта. Более 50% артерий сохраняют у этих групп пациенток эндотелиальную выстилку, мышечно-эластический каркас и узкий просвет, причем в сохраненном эндотелии развиваются проявления дисфункции с существенным увеличением экспрессии адгезивного гликопротеина фактора Виллебранда, что приводит как к высокой чувствительности к вазоактивным агентам, так и к повышенному тромбообразованию. Важные изменения касаются не только морфологических характеристик, но и функциональных свойств трофобласта. Известно, что синцитиотрофобласт при беременности экспрессирует основной плацентарный антикоагулянтный протеин аннексин 5, тромбомодулин, простагландин, имеет систему синтеза оксида азота (экспрессирует эндотелиальную NO-синтазу), что препятствует активации процессов свертывания крови в межворсинчатом пространстве. При тяжелом гестозе и при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты экспрессия аннексина 5 в синцитиотрофобласте и в капиллярах терминальных ворсин снижается в 4 раза, а тромбомодулин и эндотелиальной NO-синтазы в 2 раза, что предрасполагает к развитию микротромбообразования как в межворсинчатом пространстве, так и к микроциркуляторным нарушениям и выключению терминальных ворсин. Таким образом, при этой патологии имеют место процессы нарушения плацентации, то есть морфологический субстрат плацентарной недостаточности формируется в I триместре, в то время как клиническая манифестация наступает в III триместре беременности, когда происходит истощение компенсаторно-приспособительных механизмов.

У женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты было выявлено статистически достоверное по сравнению с контрольной группой увеличение содержания в крови адгезивных белков фактора Виллебранда в полтора раза ( $p < 0,001$ ) и фибронектина в 2 раза ( $p < 0,001$ ).

Причинно-следственная связь мутаций и полиморфизмов (мутация фактора V Leiden, мутация G 20210 → A в гене протромбина, мутация C 677 → T в гене *MTHFR*; полиморфизм 4G/5G в гене *PAI-1*; полиморфизм PA1/A2 в гене *GpIIIa* и мутация G/A 455 в гене фибриногена) и преждевременной отслойкой плаценты является предметом изучения многих исследователей [17, 23, 30, 32, 36]. Наши данные подтверждают тесную взаимосвязь частоты указанных мутаций и полиморфизмов с ПОНРП. У женщин с преждевременной отслойкой плаценты выявлено достоверное увеличение процента сочетания двух ( $26,3 \pm 5,6\%$  по сравнению с  $4,8 \pm 4,7\%$  в контрольной группе,  $p < 0,01$ ) и более тромбофилических полиморфизмов ( $18,1 \pm 4,9\%$  по сравнению с 0,  $p < 0,01$ ), и достоверно меньшее число женщин, не имеющих врожденных дефектов системы гемостаза ( $14,8 \pm 4,5\%$  по сравнению с  $64,0 \pm 10,5\%$  в контрольной группе,  $p < 0,001$ ).

При изучении показателей общепринятого коагулологического исследования, включающего определение времени свертывания крови, протромбинового индекса, активированного времени рекальцификации, содержания фибриногена, показателей активности тромбоцитарного звена гемостаза и фибринолитической системы, у женщин с ПОНРП выявлено достоверное увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов, содержания фибриногена и маркера активации внутрисосудистого свертывания крови Д-димера, а также достоверное снижение содержания антипротромбина, что позволяет отнести эти тесты к наиболее чувствительным и обязательным для диагностики осложнений беременности, связанных с тромбофилией.

Таким образом, при ПОНРП выявлено сочетание общих и местных тромбофилических механизмов, выражающихся в активации внутрисосудистого свертывания крови на фоне мультигенной тромбофилии и снижении антикоагуляционных механизмов синцитиотрофобласта, развивающихся на фоне плацентарной недостаточности, формирующейся, как правило, в I триместре беременности.

Параллельно нами были изучены 20 женщин с тяжелым гестозом, родоразрешенных путем операции кесарева сечения. В качестве профилактики коагулопатического кровотечения роженицы получали транексамовую кислоту внутривенно

в момент разреза на передней брюшной стенке (капельно в дозе 10 мг/кг в разведении на 20 мл физиологического раствора). Группу сравнения составили 20 женщин с тяжелым гестозом, также родоразрешенных путем операции кесарева сечения, которым не вводилась транексамовая кислота.

Объем кровопотери во время операции в основной группе составил  $652,50 \pm 11,16$  мл, что достоверно ниже, чем кровопотеря в группе сравнения —  $702,50 \pm 13,26$  мл ( $p < 0,05$ ). Кровопотеря подсчитывалась гравитационным методом.

До операции цифры гемоглобина в основной и группе сравнения достоверно не отличались ( $119,20 \pm 3,27$  г/л и  $122,75 \pm 2,49$  г/л соответственно). Через 24 часа после операции кесарева сечения уровень гемоглобина в основной группе достоверно не отличался от исходного и составил  $114,10 \pm 2,50$  г/л, в то время как в группе сравнения был достоверно ниже, чем до операции ( $102,49 \pm 5,84$  г/л,  $p < 0,05$ ). При сравнении средних цифр гемоглобина через 24 часа после оперативного родоразрешения между двумя группами было выявлено, что в контрольной группе величина данного показателя была достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Плазмо- и гемотрансфузии в основной группе не проводились, в группе сравнения в 3 случаях (15%) производилась плазмотрансфузия: было перелито 1, 2 и 3 дозы СЗП соответственно.

Необходимо отметить, что диагностика I и II фазы острого ДВС-синдрома затруднена и требует проведения лабораторных методов исследования, в связи с чем время для коррекции быстро развивающихся нарушений свертывающей системы крови может быть упущено. Вместе с тем, адекватная терапия именно на II стадии острого ДВС-синдрома имеет максимальную эффективность. Мы рекомендуем в данной ситуации ориентироваться на результаты лабораторных тестов перед родоразрешением, а именно на результаты исследования Д-димеров, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмина, а также на клинические симптомы повышенной кровоточивости и начинать лечение незамедлительно.

В настоящий момент из антифибринолитических препаратов используют природный ингибитор сериновых протеаз апротинин, синтетический ингибитор протеаз нафамостат и синтетические аналоги лизина — аминокaproновая и транексамовая кислоты.

Апротинин очень часто вызывает аллергические реакции: возможны реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции, симптомы могут варьировать от покраснения, крапивницы, зуда, тошноты, снижения артери-

ального давления, тахикардии или брадикардии, бронхоспазма и отека гортани до гипотензии тяжелой степени и анафилактического шока с летальным исходом в редких случаях. В случае повторного применения апротинина уровень риска развития аллергических/анафилактических реакций возрастает до 5 процентов.

**Транексамовая кислота** специфически ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена, обладает гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с активацией фибринолиза. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 10 мг/кг в разведении на 20 мл физиологического раствора в момент разреза на передней брюшной стенке [14, 41].

Вепони и соавт. (2001), Tanaka и соавт. (2001), Brown и соавт. (1997) провели несколько двойных слепых исследований при эндопротезировании, в кардиохирургии при использовании аппарата искусственного кровообращения, которые показали, что назначение транексамовой кислоты значительно снижает общую кровопотерю до 50% и снижает потребность в трансфузии и риск тромбозов/эмболических осложнений [10, 13, 40].

Наши данные совпадают с результатами зарубежных исследователей: применение транексамовой кислоты достоверно снижает кровопотерю во время операции кесарева сечения, уменьшает количество трансфузий аллогенных препаратов крови. Снижение гемоглобина при применении транексамовой кислоты интраоперационно было достоверно менее существенным, чем в группе сравнения. Нами не отмечено ни одного случая возникновения тромбозов при применении транексамовой кислоты. Таким образом, препарат подходит для коррекции патологической плазминемии при родоразрешении беременных с активацией внутрисосудистого свертывания крови.

## Заключение

Около 50 лет прошло от момента открытия первой тромбофилической мутации, однако и в настоящее время обследование на наследственную тромбофилию не вошло в число обязательных методов у беременных с акушерской патологией. Означает ли это то, что при исследовании системы гемостаза мы по-прежнему можем обойтись 5–6 показателями рутинной коагулограммы? Результаты работы Центра тромбофилий НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН свидетельствуют об обратном. Выделение групп риска по тромбофилии, комплексное исследование свертывающей системы крови с дифференцированным подходом к определению степени риска акушерских осложнений в зависимости от результатов обследования на наследственную тромбофилию с последующим

соблюдением алгоритма лечебных мероприятий для профилактики акушерских осложнений в зависимости от степени выявленного риска позволили существенно снизить перинатальные потери и избежать тяжелых акушерских осложнений.

Мы рекомендуем обследовать на тромбофилию женщин при наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, наличии тромбозов/эмболических осложнений, особенно при беременности, при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии (пороков сердца, нарушений кровообращения, заболеваний почек, печени, гипертензионного синдрома, варикозного расширения вен, эндокринопатий: ожирения, сахарного диабета) у женщин, планирующих беременность. Накопленный опыт свидетельствует о важности обследования на тромбофилию женщин старшей возрастной группы (более 35 лет), при наличии индуцированной беременности, особенно сопровождающейся синдромом гиперстимуляции яичников, при развитии угрозы прерывания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода.

Предпочтительно комплексное обследование, включающее генетические маркеры тромбофилии, определение содержания антифосфолипидных антител, антител к аннексину 5 и к  $\beta 2$ -гликопротеину, волчаночного антикоагулянта, содержания гомоцистеина, естественных антикоагулянтов (антитромбина, нарушения в системе протеина С), фактора Виллебранда, фибронектина, тромбомодулина, аннексина 5 и других маркеров дисфункции эндотелия, выявление признаков активации тромбоцитарного звена гемостаза и прямых маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови.

Разработанный нами дифференцированный подход к определению степени риска акушерских осложнений в зависимости от результатов обследования на наследственную тромбофилию представлен в таблице 4.

Результаты проведенных нами исследований позволяют рекомендовать алгоритм диагностических и лечебных мероприятий для профилактики акушерских осложнений в зависимости от степени риска (табл. 5).

Таким образом, 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, обследо-

Таблица 4

## Оценка степени риска осложнений беременности при тромбофилических полиморфизмах

Факторы риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм I/D в гене <i>PLAT</i> Гетерозиготный полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена	0
Гетерозиготные полиморфизмы по неблагоприятным аллелям генов рецепторов тромбоцитов <i>GP3A</i> , <i>GP1A</i> и <i>PAI-1</i> (4G/5G) Гомозиготный полиморфизм I/I в гене <i>PLAT</i> Гомозиготный полиморфизм A/A в гене фибриногена	1
Гетерозиготный полиморфизм C677→T в гене <i>MTHFR</i> Гомозиготные полиморфизмы в генах рецепторов тромбоцитов <i>GP3A</i> , <i>GP1A</i> и <i>PAI-1</i> (4G/4G)	2
Гомозиготный полиморфизм C677→T в гене <i>MTHFR</i> Гетерозиготная мутация фактора V Leiden и гетерозиготный полиморфизм 20210G→A в гене протромбина	3
Гомозиготная мутация фактора V Leiden и гомозиготный полиморфизм 20210G→A в гене протромбина	4

Таблица 5

## Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при наследственной тромбофилии

Группа риска	Баллы	Тактика ведения
Высокий риск	≥4	Предгравидарная оценка показателей свертывающей системы крови. Динамический контроль показателей свертывающей системы крови при беременности (один раз в 2 недели). Назначение антиагрегантов (курантил) и антикоагулянтов (фраксипарин) под контролем показателей свертывания крови на этапе подготовки к беременности и длительный прием препаратов во время беременности и в течение 1–2 месяцев после родоразрешения.
Умеренный риск	2–3	Предгравидарная оценка показателей свертывающей системы крови. Динамический контроль показателей свертывающей системы крови при беременности. Коррекция гемостаза курсами антиагрегантов и антикоагулянтов при возникновении нарушений свертывающей системы крови, начиная с I триместра беременности.
Низкий риск	0–1	Динамический контроль показателей свертывающей системы крови, начиная с I триместра беременности, 1 раз в 4 недели, и прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту и витамины группы В.

вание на наследственную тромбофилию должно быть комплексным и включать 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.

Коррекция нарушений в системе гемостаза у беременных с тромбофилией в период формирования плаценты до завершения инвазии трофобласта необходима для пролонгирования беременности и профилактики отдаленных осложнений, таких 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. Баймурадова С. М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 2004.
3. Зайнулина М. С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — СПб., 2006.
4. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
5. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / Баркаган З. С. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2004. — №5. — С. 62–68.
6. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy / Lindqvist P. G. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 81, N4. — P. 532–537.
7. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy / Clark P. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1998. — Vol. 79, N6. — P. 1166–1170.
8. 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.

9. *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.
10. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations / Benoni G. [et al.] // *Acta Orthop. Scand.* — 2001. — Vol. 72. — P. 442–448.
11. *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.
12. *Brenner B., Kupferminc M. J.* Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2003. — Vol. 17, N3. — P. 427–439.
13. *Brown R. S., Thwaites B. K., Mongan P. D.* Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Anesth. Analg.* — 1997. — Vol. 85, N5. — P. 963–970.
14. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial / Gai M. Y. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 112, N2. — P. 154–161.
15. 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.
16. 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.
17. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome / Agorastos T. [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2002. — Vol. 12, N4. — P. 267–273.
18. 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.
19. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy / Comp P. C. [et al.] // *Blood.* — 1986. — Vol. 68, N4. — P. 881–885.
20. *Greer I. A.* Low molecular weight heparin for pregnancy complications? // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, Suppl. 3. — P. S22–25.
21. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia / van Pampus M. G. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180, N5. — P. 1146–1150.
22. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia / Preston F. E. [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348, N9032. — P. 913–916.
23. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy / Kupferminc M. J. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, N1. — P. 9–13.
24. *Isermann B., Kashif M., Nawroth P. P.* Platelet activation impairs placental function // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, Suppl. 2. — P. S85–87.
25. *Karmakar S., Das C.* Regulation of trophoblast invasion by IL-1beta and TGF-beta1. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2002. — Vol. 48, N4. — P. 210–219.
26. *Kosmas I. P., Tatsioni A., Ioannidis J. P.* Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, N9. — P. 1655–1662.
27. *Kosmas I. P., Tatsioni A., Ioannidis J. P.* Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, N7. — P. 1221–1228.
28. *Lockwood C. J., Krikun G., Schatz F.* The decidua regulates hemostasis in human endometrium // *Semin. Reprod. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 17, N1. — P. 45–51.
29. 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.
30. Obstetric implications of the factor V Leiden mutation: a review / Bloomenthal D. [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2002. — Vol. 19, N1. — P. 37–47.
31. Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation: platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries / Sato Y. [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 106, N2. — P. 428–435.
32. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications / Alfirevie Z. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97, N5, Pt. 1. — P. 753–759.
33. 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.
34. *Simioni P.* Thrombophilia and gestational VTE // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, Suppl. 2. — P. S41–44.
35. *Sood R.* Thrombophilia and fetal loss: Lessons from gene targeting in mice // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, Suppl. 2. — P. S79–84.
36. The effect of factor V Leiden carriage on maternal and fetal health / Bloomenthal D. [et al.] // *Canadian Medical Association Journal.* — 2002. — Vol. 167, N1. — P. 49–54.
37. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes / Clark P. [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2008. — Vol. 140, N2. — P. 236–240.
38. 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.
39. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis / Rey E. [et al.] // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361, N9361. — P. 901–908.
40. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee / Tanaka N. J. [et al.] // *Bone Joint Surg. Br.* — 2001. — Vol. 83, N5. — P. 702–705.

41. *Yang H., Zheng S., Shi C.* Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2001. — Vol.36, N 10. — P. 590–592.

THROMBOPHILIA: ETIOLOGIC FACTOR OR PATHOGENETIC ASPECT OF PREGNANCY COMPLICATIONS?

Zainulina M. S., Kornjushina E. A.,  
Bikmullina D. R.

■ **Summary:** Inherited thrombophilia screening and coagulation tests — are necessary components of examination of women with a history of obstetric and gynecological pathology. Authors recommend differentiated approach of assessment of obstetric complications risk in women with inherited thrombophilia and use of the algorithm of diagnostic tests and medications for the prevention of obstetric complications.

■ **Key words:** thrombophilia; D-dimer; nadroparin; dipyridamole; tranexamic acid; miscarriage; EPH gestosis; abruptio placentae.

■ **Адреса авторов для переписки**

*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

*Бикмуллина Дина Рустемовна* — врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности №2.

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

*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

*Bikmullina Dina Rustemovna* — doctor.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology of pregnancy №2.

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

**E-mail:** iagmail@ott.ru

*Kornjushina Ekaterina Amirovna* — graduate.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.  
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

**E-mail:** iagmail@ott.ru