

Влияние гипергомоцистеинемии на течение второй половины беременности

Л.А.Озолина, Д.А.Шайкова, И.А.Лапина

Российский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

Проспективно обследовано 200 беременных при сроке 28–40 нед гестации, из них: основная группа – 170 пациенток с различными осложнениями беременности, контрольная группа – 30 пациенток с нормально протекающей беременностью. В основной группе было 90 беременных с гестозом, 20 пациенток с преждевременными родами; 30 пациенток, беременность которых осложнилась синдромом задержки роста плода, и 30 беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Обследование включало исследование состояния гемостаза и определение концентрации гомоцистеина в крови. Установлена высокая частота патологии гемостаза (тромбофилии) и гипергомоцистеинемии, коррекция которых способствовала улучшению состояния беременной и плода.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гестоз, преждевременные роды, синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Influence of hyperhomocysteinemia on second half of pregnancy

L.A.Ozolinya, D.A.Shaikova, I.A.Lapina

Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.V.Makarov)

200 pregnant women were examined prospectively in 28–40 weeks of gestation: 170 patients with various defective pregnancy and 30 patients with normal pregnancy (control group). Authors examined 90 patients with gestosis; 20 – with premature labors; 30 – with fetal growth retardations and 30 – with premature placental separations. Examination included the search of haemostatic status and determination of homocystein level. Authors detected high frequency of haemostatic pathology (thrombophilia) and hyperhomocysteinemia. Correct therapy for thrombophilia and hyperhomocysteinemia promoted to bring about an improvement of maternal and fetal conditions.

Keywords: hyperhomocysteinemia, gestosis, premature labor, fetal growth retardation, premature placental separation

В основе многих видов акушерской патологии лежит развитие микроангиопатии и тромбофилии. Такие тяжелые осложнения беременности, как гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), синдром задержки роста плода (СЗРП), являются одними из самых опасных в акушерской практике. Тяжесть состояния женщины, прогрессирование осложнений заставляют преждевременно прерывать беременность. Дети, рожденные раньше срока, нуждаются в интенсивной терапии и имеют различные осложнения. Одной из причин развития осложнений беременности является гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Ее влияние на различные звенья гемостаза приводит к микротромбообразованию и нарушению маточного и фетоплацентарного кровообращения. Таким образом, опреде-

ление уровня гомоцистеина актуально в акушерской практике для прогнозирования осложнений во время беременности и родов.

Целью исследования явилось выявление гипергомоцистеинемии при патологии беременности во второй ее половине для оптимизации ведения данного контингента больных.

Пациенты и методы

В нашей работе были проспективно обследованы 200 беременных при сроке 28–40 нед гестации. Из них основная группа – 170 пациенток с различными осложнениями беременности, контрольная группа – 30 пациенток с нормально протекающей беременностью. Основная группа была разделена на четыре подгруппы в зависимости от имеющихся осложнений беременности: 1-я подгруппа – 90 беременных с гестозом, 2-я подгруппа – 20 пациенток с преждевременными родами, 3-я – 30 пациенток, беременность которых осложнилась СЗРП, 4-я – 30 беременных с ПОНРП.

Всем беременным были проведены следующие исследования: общеклинические, УЗИ плода, доплерометрия, определение показателей гемостаза (коагулограмма), обследо-

Для корреспонденции:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а, 8-й корп.,
Городская клиническая больница №55, 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 02.02.2009 г., принята к печати 08.04.2009 г.

дование на наличие антител к фосфолипидам (антикардиолипины и волчаночный антикоагулянт), на генетическую патологию гемостаза – мутацию фактора V *Leiden*, фактора II, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также исследование уровня гомоцистеина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

При выявлении мутации в гене *MTHFR* и гипергомоцистеинемии в схему традиционного лечения включали фолиевую кислоту в дозе 3–4 мг в день и витамины группы В: пиридоксина гидрохлорид (В6) по 10–20 мг в сутки, витамин В12 по 200–400 мкг/сут внутримышечно через день (10 инъекций на курс). В дальнейшем переходили на таблетированные формы (пентавит, мультитабс-комплекс В). Препараты назначали до конца беременности и в течение 2 нед послеродового периода. Также в терапию были включены жирные кислоты (омега-3, витамин Е 400 МЕ/сут).

С целью коррекции гиперкоагуляции назначали низкомолекулярный гепарин фраксипарин в дозе 0,3–0,4 мл, подкожно, 2 раза в сутки. Препарат отменяли за 12–24 ч до родов или кесарева сечения во избежание геморрагических осложнений. Через 12 ч после родов терапию продолжали в течение 10 дней послеродового периода с дальнейшей оценкой состояния гемостаза. Беременным с варикозной болезнью для повышения тонуса сосудов назначали детралекс (по 2 таблетки в день), мазь «Лиотон 1000», местно, курсами по 3–4 нед.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток контрольной группы нарушений в системе гемостаза выявлено не было. При исследовании состояния гемостаза в основной группе были выявлены следующие особенности:

В 1-й подгруппе пациенток (с гестозом) уровень маркеров тромбофилии был повышен в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой, также наблюдалось достоверное повышение агрегационной способности тромбоцитов ($p < 0,05$). В то же время изменений по данным других тестов (АВР, АЧТВ, фибриноген) выявлено не было ($p > 0,05$). Однако увеличение индекса тромбодинамического потенциала – показателя структурной гиперкоагуляции было достоверным ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у беременных контрольной группы. При исследовании антитромбинового потенциала крови у беременных отмечалось умеренное снижение активности АТ-III до 70–80% (норма – 85–110%) ($p > 0,05$) по сравнению со здоровыми беременными. При обследовании беременных с гестозом на генетическую патологию гемостаза были выявлены следующие особенности: суммарно у 86,7% пациенток была выявлена тромбофилия, из них в 48,8% случаев причиной тромбофилии была мутация *MTHFR* ($p < 0,05$). Мутация *FV Leiden* составила 16,8% случаев от общего числа пациенток, а мутация *PtG20210A* – 4,4% ($p < 0,05$).

Такая высокая частота выявления тромбофилии позволила нам рассматривать ее как один из важнейших этиопатогенетических факторов развития гестоза. При анализе структуры тромбофилии в этой подгруппе характерной особенностью явилось наличие комбинированных форм тромбофилии в 6,7% случаев. Антифосфолипидные антитела были

выявлены в 16,7% случаев. Сочетание АФС и генетически обусловленной тромбофилии наблюдалось в подгруппе с гестозом в 7,8% случаев.

Следующим этапом нашего исследования было определение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациенток с выявленной мутацией гена *MTHFR*. Концентрация гомоцистеина в плазме крови достоверно увеличивалась по мере утяжеления течения гестоза ($p < 0,05$). У беременных с тяжелым гестозом уровень гомоцистеина был достоверно выше, чем у пациенток с легкой и средней степенью тяжести: $23,0 \pm 2,0$; $9,8 \pm 3,5$; $17,2 \pm 3,2$ мкг/л соответственно ($p < 0,01$). Уровень гомоцистеина у здоровых беременных был достоверно ниже, чем у беременных со средней и тяжелой степенью гестоза и составил $9,4 \pm 2,1$ ($p < 0,01$).

На фоне проведенного лечения из 25 (27,9%) пациенток с гестозом и развившимся СЗРП у 14 (15,6%) пациенток удалось нивелировать признаки СЗРП через 2 нед от начала лечения, у 5 (5,6%) – улучшить состояние плода и уменьшить степень задержки роста до I степени. Еще у 3 (3,3%) пациенток со средней степенью тяжести гестоза и СЗРП II степени маточно-плацентарный кровоток, по данным доплерометрии, нормализовался и степень задержки роста плода уменьшилась до I степени после двух курсов терапии по данным УЗИ. Однако 3 (3,3%) пациентки с тяжелым гестозом и СЗРП III степени были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке 35–37 нед беременности в связи с ухудшением функционального состояния плода.

На фоне проводимой терапии у беременных с легкой и средней степенью тяжести гестоза наблюдалась положительная динамика уменьшения симптомов гестоза. Так, среди беременных с легким течением гестоза уменьшение отеков наблюдалось у 20 (40%) беременных, снижение давления – у 15 (30%), снижение количества белка в моче – у 11 (22,2%). Среди беременных со средней степенью тяжести гестоза уменьшение отеков наблюдалось у 12 (40%), снижение давления – у 18 (60%), снижение количества белка в моче – у 19 (63,3%) беременных.

Динамика уровня гомоцистеина на фоне лечения наиболее выраженной была у беременных со средней степенью тяжести гестоза. Так, средний уровень гомоцистеина в плазме крови до лечения составил $17,2 \pm 3,2$ мкг/л, а на фоне лечения, через две недели, у 90% пациенток концентрация гомоцистеина снизилась до $14,1 \pm 1,5$ мкг/л, а еще через 2 недели – до $9,4 \pm 2,1$ мкг/л.

У беременных с тяжелым гестозом уровень гомоцистеина вырос с $23,3 \pm 2,0$ до $28,4 \pm 0,70$ мкг/л к моменту родов. Эти пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке 35–37 нед в связи с ухудшением функционального состояния плода.

В целом, у пациенток с гестозом после проведенного лечения беременность закончилась своевременными родами через естественные родовые пути у 76 (84,4%) пациенток, операцией кесарева сечения – у 14 (15,6%). Перинатальные исходы после проведенной терапии были следующими: у 90 беременных родилось 90 живых детей, из них 5 – с признаками незрелости и оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. Их средняя масса тела составила $3354,0 \pm 25,6$ г. Доношенных детей с гипотрофией I степени было 2 (2,2%), II степени – 6 (6,6%), III степени – 3 (3,3%) новорожденных.

В послеродовом периоде пациентки с тромбофилией, анализы которых показывали признаки гиперкоагуляции, продолжали получать антикоагулянтную терапию фраксипарином в дозе 0,3–0,4 мл в течение 10–12 дней, а затем амбулаторно получали дезагрегантную терапию еще в течение 10–12 дней. Пациентки с гипергомоцистеинемией продолжали получать корригирующую терапию фолиевой кислотой и витаминами группы В по вышеприведенной схеме.

В нашем исследовании мы впервые провели комплексную оценку влияния гипергомоцистеинемии на течение гестоза и исходы беременности и родов, подтвердили уже на практике необходимость коррекции гипергомоцистеинемии у беременных и реальное снижение уровня гомоцистеина в плазме крови на фоне лечения фолиевой кислотой. Включение в традиционные схемы лечения гестоза и СЗРП препаратов, корригирующих гипергомоцистеинемия, позволило снизить тяжесть проявлений симптомов гестоза и улучшить функциональное состояние плода. Это особенно важно, так как до этого в литературе обсуждался вопрос лишь о возможной коррекции гипергомоцистеинемии с помощью фолиевой кислоты [1, 2–4]. Также проводились отдельные исследования по эффективности терапии НМГ при гестозе [5, 6], но без оценки уровня гомоцистеина. При этом были отмечены улучшение маточно-плацентарного кровотока, снижение степени СЗРП. Мы применили в лечении гестоза НМГ, фолиевую кислоту и витамины группы В.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что беременным с тромбофилиями, в том числе гипергомоцистеинемией, показано назначение антикоагулянтной терапии с использованием НМГ (фраксипарина), фолиевой кислоты и витаминов группы В для коррекции гипергомоцистеинемии.

При обследовании пациенток 2-й подгруппы с преждевременными родами нами были выявлены следующие изменения в гемостазе: при оценке тромбоэластограммы отмечалась незначительная гиперкоагуляция (увеличен индекс тромбодинамического потенциала в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой), в тромбоцитарном звене – повышение агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$). При исследовании антиромбинового потенциала крови у беременных отмечалось умеренное снижение активности АТ-III до 70–80% (норма – 85–110%; $p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что может явиться причиной повышенного тромбообразования в сосудах любой локализации, в том числе и в плаценте.

При обследовании на генетическую патологию наиболее часто встречались мутации *MTHFR* и *FV Leiden* (5%). Частота мутации *MTHFR* составила 50% ($p < 0,05$), из них 48% – в гетерозиготном состоянии. Уровень гомоцистеина составил $19,4 \pm 3,4$, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Примечательно, что уровень гомоцистеина коррелировал со сроком преждевременных родов: чем раньше происходили роды, тем выше был уровень гомоцистеина ($p < 0,05$). У 20 пациенток родилось 20 живых недоношенных детей. Средняя оценка по шкале Апгар составила 7–8 баллов. Средняя масса тела – $2016,7 \pm 25,1$ г. У пациенток этой подгруппы 20% детей родились в состоянии тяжелой асфиксии (вследствие мекониальной аспирации) с оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов, 30% – в состоянии легкой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, 50% но-

ворожденных были в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

При гистологическом исследовании плаценты в 50% случаев были обнаружены участки ишемии и инфарктов, обусловленные тромбозами части сосудов плаценты. Женщины с тромбофилией и гипергомоцистеинемией получали соответствующую терапию после родов. После проведенного лечения индекс тромбодинамического потенциала (ИТП) снизился, удалось нормализовать функциональное состояние тромбоцитов. Мы также проанализировали динамику изменения концентрации гомоцистеина в плазме крови на фоне проводимого лечения: на 5–6-й день послеродового периода его средняя концентрация приблизилась к норме и составила $11,1 \pm 2,4$ мкг/л.

Обследование пациенток с преждевременными родами на предмет патологии гемостаза и наличия тромбофилий, в том числе гипергомоцистеинемии, было проведено нами впервые в России. В литературе по этому вопросу данных найдено не было, что особенно повышает интерес к проблеме. Несмотря на то что выявленные отклонения не представлялось возможным скорректировать до родов, полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациентки с этой патологией имеют отклонения в коагуляционном звене гемостаза, что диктует необходимость соответствующего обследования. Но особенного внимания заслуживает тот факт, что у половины пациенток имелся генетический дефект в ферменте *MTHFR*, что может играть важную роль в развитии преждевременных родов. Это подтверждается еще и тем, что у половины повторнородящих пациенток первые роды тоже были преждевременными. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение роли тромбофилии и гипергомоцистеинемии в развитии преждевременных родов.

При обследовании пациенток с СЗРП были выявлены следующие особенности: в плазменном звене отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по сравнению с контрольной группой. При оценке тромбоэластограммы выявлены достоверное ($p < 0,01$) увеличение показателя максимальной амплитуды (ma) и увеличение индекса тромбодинамического потенциала ($p < 0,01$) по сравнению с беременными контрольной группы. При анализе тромбоцитарного звена у беременных с СЗРП, в целом, отмечалось повышение показателей агрегации при ее стимуляции ($p > 0,05$). Кроме этого, концентрация высокомолекулярных фрагментов (х-у) ПДФ составила 10×10^{-3} – 40×10^{-3} г/л и более (в среднем была почти в 4 раза выше по сравнению со здоровыми беременными, $p < 0,01$), а концентрация низкомолекулярных фрагментов (Д-Е) была выше в 1,5 раза.

Тромбофилии были выявлены в 60% случаев, из них 43,3% были связаны с мутацией *MTHFR* ($p < 0,05$), 10% – с мутацией *FV Leiden*; 6,7% – с мутацией *PG20210A* ($p > 0,05$). Антифосфолипидные антитела были выявлены в 10% случаев. У 43,3% пациенток уровень гомоцистеина в плазме крови был повышен. Достоверных различий между уровнем гомоцистеина у беременных с разной степенью тяжести СЗРП выявлено не было ($p > 0,05$). Так, уровень гомоцистеина в плазме крови составил при СЗРП I степени $20,5 \pm 5,04$ мкг/л, при II степени – $22,0 \pm 5,54$ мкг/л, при III степени – $24 \pm 5,44$ мкг/л. Эти результаты согласуются с данными литературы [6].

В литературе по-прежнему мало данных о динамике уровня гомоцистеина в плазме крови на фоне проводимого лечения и ее роли в развитии СЗРП. В нашем исследовании мы восполнили этот пробел. Беременным с патологией гемостаза и гипергомоцистеинемией было назначено соответствующее патогенетическое лечение. На фоне лечения произошло снижение показателей «та» и ИТП ($p < 0,01$), а также снижение концентрации ПДФ: фрагментов (х-у) ($p < 0,05$) и фрагментов (Д-Е) ($p < 0,01$).

На фоне лечения нам удалось сократить число беременных с СЗРП III степени на 25,0%; II степени – на 50%. Число пациенток без СЗРП увеличилось на 33,3%, а число беременных с СЗРП I степени – на 40%, что свидетельствует об эффективности проводимой нами терапии СЗРП. Об эффективности применения НМГ при состоянии гиперкоагуляции у беременных сообщают Г.В.Сердюк, З.С.Баркаган [6], что подтверждается также и нашими данными.

На фоне проведенного лечения происходило снижение уровня гомоцистеина в плазме крови. Наиболее выраженным было снижение у пациенток с I степенью СЗРП: до лечения – $20,5 \pm 5,0$ мкг/л, после – $12,2 \pm 2,1$ мкг/л ($p < 0,05$) в сравнении с показателями до лечения. У пациенток со II и III степенью СЗРП динамика была выражена меньше: 16 и 20 мкг/л соответственно после лечения против $22,0 \pm 5,5$ и $24,0 \pm 5,4$ мкг/л соответственно до лечения ($p < 0,05$). Таким образом, об эффективности проводимой терапии можно судить по изменению уровня гомоцистеина в плазме крови.

После проведенного лечения у 30 пациенток этой подгруппы родилось 29 живых детей. Из них 21 (70%) ребенок родился в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, средняя масса тела составила $2954,8 \pm 25,6$ г; у 1 (3,3%) пациентки произошла антенатальная гибель плода на сроке 32 недели, несмотря на проводимую терапию. С гипотрофией I степени родились 16 новорожденных (53,3%), II степени – 5 (16,7%), III степени – 3 (10%) новорожденных. Их средняя масса тела составила соответственно $2550,0 \pm 20,2$ г, $2140,0 \pm 3,1$ г, $1910,0 \pm 5,2$ г; средний рост – $45,1 \pm 2,1$ см. Здоровыми родились лишь 5 (16,7%) новорожденных. Из приведенных данных следует, что терапия была эффективной и своевременной.

Следует подчеркнуть, что своевременная диагностика тромбофилии и гипергомоцистеинемии у беременных с СЗРП позволяет своевременно назначить патогенетически обоснованное лечение и улучшить тем самым перинатальные исходы, что исключительно важно для решения вопросов профилактики перинатальной заболеваемости и смертности.

Нами была обследована также 4-я подгруппа пациенток с ПОНРП. Особенностью этого исследования явилось то, что, несмотря на экстренность патологии, мы смогли исследовать систему гемостаза и оценить уровень гомоцистеина в плазме крови у этих пациенток. Большинство же исследований на эту тему связано с оценкой гемостаза и уровня гомоцистеина в плазме крови у женщин, у которых была ПОНРП в анамнезе [2, 7]. Мы решили восполнить этот пробел и провести обследование пациенток с ПОНРП.

При исследовании системы гемостаза были выявлены следующие изменения: повышение ИТП и та ($p < 0,01$), тенденция к повышению агрегационной способности тромбоци-

тов ($p > 0,05$). О состоянии тромбофилии свидетельствует также повышение концентрации продуктов деградации фибрина (х-у) и (Д-Е) в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При исследовании антитромбинового потенциала отмечалось умеренное снижение активности АТ-III до 70–80% (норма – 85–110%) ($p > 0,05$) по сравнению со здоровыми беременными.

Тромбофилия суммарно составила 76,7% случаев ($p < 0,05$). Мутация *MTHFR* была выявлена в 56,7% случаев, из них 43,3% – в чистом виде, а 13,3% – в сочетании с АФС. Обращает на себя внимание высокий процент мутации *FV Leiden* (13,3%) ($p < 0,05$). Антифосфолипидные антитела были выявлены у 16,7% пациенток. Средний уровень гомоцистеина в плазме крови составил $15,3 \pm 2,3$ мкг/л ($p < 0,05$). О связи между повышенным уровнем гомоцистеина и развитием ПОНРП упоминается в исследованиях других авторов. По данным Н.Э.Мхеидзе, мутация в гене *MTHFR* встречалась у 56,5% пациенток с ПОНРП в анамнезе [7]. Учитывая все эти результаты, можно с уверенностью говорить о том, что тромбофилия и гипергомоцистеинемия играют важную роль в развитии такого грозного осложнения беременности, как ПОНРП. Ведущую роль тромбофилии в структуре ПОНРП подтверждает в своих исследованиях М.Д.Купферминс с соавт. [8, 9]. По их данным, у пациенток с этой патологией генетическая тромбофилия была выявлена в 60% случаев, а приобретенная – в 10%. Высокая частота мутации *MTHFR* у пациенток с острыми сосудистыми нарушениями в анамнезе и ПОНРП была выявлена в исследовании В.О.Бицадзе – 80% случаев [5]. Мы полагаем, что ПОНРП у этих пациенток может быть связана как с нарушением микроциркуляции в мелких сосудах, так и с общим состоянием гиперкоагуляции крови.

Пациентки с генетической тромбофилией, гипергомоцистеинемией и признаками гиперкоагуляции в послеоперационном периоде получали соответствующую антикоагулянтную терапию и коррекцию ГГЦ по вышеприведенной схеме. У родильниц, получавших терапию в послеродовом периоде, отмечалась четкая тенденция к нормализации показателей системы гемостаза: значительно улучшились показатели АВР, АЧТВ, ПТИ. Однако, по данным тромбозастрограммы, незначительная гиперкоагуляция еще сохранялась (константа коагуляции «г+к» была уменьшена, а индекс тромбодинамического потенциала увеличен). Несмотря на лечение, о сохранившейся активации внутрисосудистого свертывания крови свидетельствовала также повышенная концентрация продуктов деградации фибрина и фибриногена. Вместе с тем, концентрация высоко- и низкомолекулярных продуктов деградации фибрина и фибриногена к 6–7-му дню после родов достоверно ($p < 0,05$) снижалась: (х-у) – в 2,2 раза; (Д-Е) – в 3,5 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, для нормализации этих показателей необходимо продолжать корригирующую гемостаз терапию под контролем показателей гемостаза.

У пациенток этой подгруппы родились 30 живых детей. Все они были незрелыми. В раннем неонатальном периоде у 60,0% новорожденных констатированы перинатальные осложнения. В связи с различными заболеваниями, малой массой тела и незрелостью 80% новорожденных были переведены для дальнейшего лечения в детскую больницу.

Необходимо еще раз подчеркнуть актуальность вопроса этиологии ПОНРП, в частности, роли тромбофилии и гипергомоцистеинемии в генезе этого осложнения. Зачастую пациентки с ПОНРП после родов не обследуются должным образом, и причина ПОНРП остается неизвестной, потому что никто не задумывается о возможности повторения этого осложнения или других сосудистых осложнений во время повторной беременности. Однако эти женщины являются группой высокого риска по развитию перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Поэтому эти пациентки нуждаются в особом внимании и всестороннем обследовании для выявления причин ПОНРП. При выявлении тромбофилии и гипергомоцистеинемии необходимо назначение своевременного патогенетического лечения беременным и женщинам, готовящимся к беременности.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у беременных с такими осложнениями второй половины беременности, как гестоз, преждевременные роды, СЗРП, ПОНРП, имеются выраженные нарушения в системе гемостаза, связанные с генетическими и приобретенными тромбофилиями. Особое значение среди них имеет гипергомоцистеинемия, которую можно рассматривать как независимый фактор риска развития акушерских осложнений. Поэтому своевременное выявление гипергомоцистеинемии и ее коррекция позволяют улучшить исходы беременности и снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Литература

1. Aubard Y., Darodes N., Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy – review of our present understanding and therapeutic implication // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000, Dec. – N.93 (2). – P.157–165.
2. De-Falco M., Pollio F., Scaramellino M. et al. Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2000. – N.27 (3–4). – P.188–190.
3. Lewis D.P., Van-Dyke D.C., Stumbo P.J. et al. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part III: Folic acid: pharmacology, therapeutic recommendations, and economics // *Ann. Pharmacother.* – 1998, Oct. – N.32 (10). – P.1087–1095.
4. Quere I., Bellet H., Hoffet M. et al. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* – 1998, Jan. – N.69 (1). – P.152–154.
5. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Автореф. д. м. н. – М., 2004. – 45 с.
6. Сердюк Г.В., Баркаган З.С. Применение низкомолекулярного гепарина надропарина (Фраксипарина) при беременности // *Трудный пациент. Гинекология.* – 2006. – №2. – 4 с.
7. Мхеидзе Н.Э. Клиническое значение выявления генетически обусловленной и приобретенной тромбофилии у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе. Автореф. к. м. н. – М., 2006. – 25 с.
8. Kupferminc M.J., Eldor A., Steimen N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V.340. – P.9–13.
9. Kupferminc M.J., Fait G., Many A. et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations // *Obstet. Gynecol.* – 2000, Jul. – N.96 (1). – P.45–49.

Информация об авторах:

Шайкова Дина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а, 8-й корп.,
Городская клиническая больница №55, 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661

Лапина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а, 8-й корп.,
Городская клиническая больница №55, 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: doklapina@mail.ru