

# Профилактика и коррекция гестационных осложнений у пациенток с дефектами гемостаза

Н.В. Путилова, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

С.В. Кинжалова, к.м.н., руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

## Prophylaxis and correction of gestational complications in pregnant women with hemostasis defects

N.V. Putilova, S.V. Kinzhalova

### Резюме

С целью изучения эффективности применения гепариноидов и лечебного плазмафереза в комплексной терапии гестационных осложнений у пациенток с тромбофилией было обследовано 124 женщины репродуктивного возраста на этапе планирования беременности с диагностированными генетическими и/или аутоиммунными (АФС) тромбофилиями. При помощи простой рандомизации методом конвертов все пациентки были разделены на 2 группы: основную, включающую 58 человек, которым в комплексе с традиционной терапией применялись гепариноиды в сочетании с лечебным средневolumным плазмаферезом (ПА) и контрольную, состоящую из 52 пациентки, получавших только традиционную терапию. В результате проведенных исследований у пациенток основной группы в 72% ( $n = 42$ ) выявлено значимое снижение показателя активности волчаночного антикоагулянта (ВА) в среднем на  $0,95 \pm 0,09$  от исходного уровня ( $p < 0,05$ , эффективность 69%) и фибринолитической активности (ФА) на  $9,4 \pm 1,2$  мин. ( $p < 0,02$ , эффективность 85%).

Клиническим критерием эффективности воздействия предлагаемой терапии на состояние фетоплацентарного комплекса явилась нормализация кровообращения в системе мать-плацента-плод, что позволило пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода и завершить ее рождением живого доношенного ребенка в 83% случаев.

**Ключевые слова:** тромбофилии, беременность, волчаночный антикоагулянт, гепариноиды, плазмаферез.

### Resume

124 women with diagnosed genetic and/or autoimmune (APS) thrombophilia were examined before pregnancy in order to evaluate the efficacy of heparinoids and plasmapheresis in the complex therapy of pregnancy complications. Using simple randomization with envelopes' method all patients were divided in two groups: main (67 patients), where the patients were treated with middle volume plasmapheresis (PA) and control (58 patients), where standard therapy has been used.

As the result of the research significant decrease of lupus anticoagulant activity by  $0,95 \pm 0,09$  has been revealed when compared with the basic data ( $p < 0,05$ , efficacy 69%) and fibrinolytic activity (FA) by  $9,4 \pm 1,2$  min. ( $p < 0,02$ , efficacy 85%).

Clinical criteria of the efficacy of proposed therapy has been the normalization of blood circulation in the system mother-placenta-fetus, that allow to permit pregnancy progress and full-term babies have been born in 83% of cases.

**Key words:** thrombophilia; pregnancy; lupus anticoagulant; heparinoids; plasmapheresis.

### Введение

Связь акушерских осложнений с различными дефектами в системе гемостаза давно привлекает к себе внимание клиницистов. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема репродуктивных потерь, обусловленная приобретенными и наследственными нарушениями гемостаза [1, 2, 3, 4, 5].

Наиболее частой причиной таких нарушений, в 35–42% случаев, является первичный антифосфолипидный синдром (АФС), приводящий не только к таким акушерским осложнениям (упорное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного развития плода, гестозы), но и к рецидивирующим тромбозам различной локализации [3, 5, 6]. Вместе с тем, первичный

АФС далеко не единственный вид нарушений гемостаза, провоцирующий к акушерске осложнения. В последние годы в связи с открытием ряда генетически обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина и пр.), стало возможным объяснение ранее необъяснимых случаев тромботических осложнений. Особенностью полиморфных вариантов данных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникнуть при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, прием лекарств, образ жизни и т. д.) [3, 4, 7, 8].

Выявление этих дополнительных условий помогает эффективно предотвращать развитие заболеваний и их осложнений у носителей вариантных генов.

Очевидно, что большое количество осложнений, связанных с тромбофилиями, требует тщательного формирования групп риска, полноценного обследования и рациональной тактики ведения таких женщин, особенно во время беременности.

Общепринятой единой схемы коррекции гемоста-

Ответственный за ведение переписки -

Путилова Наталья Викторовна,

620078 г. Екатеринбург, ул. Коминтерна, д. 13, кв. 63.

nputil@r66.ru

иологических нарушений, сопряженных с тромбофилией на сегодня не существует. В терапии используются препараты различных групп, однако, многие из них малоприменимы в акушерской практике, т.к. вызывают развитие различных нежелательных, а подчас даже вредных эффектов [2, 3, 6, 7].

Необходимо также учитывать целесообразность проведения противотромботической терапии не только во время беременности, но и на этапе прегравидарной подготовки, т.к. известно, что патология свертывания крови приводит к нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки и инвазии трофобласта, что в последующем неизбежно приводит к неуправляемой фетоплацентарной недостаточности [9, 10, 11].

Кроме того, принимая во внимание немаловажную роль синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) в патогенезе формирования тромботических осложнений у пациенток этой категории, целесообразно рассмотреть вклад экстракорпоральных методов гемокоррекции в комплексной терапии гестационных осложнений.

## Цель исследования

Оценить эффективность применения гепариноидов и лечебного плазмафереза в комплексной терапии гестационных осложнений у пациенток с тромбофилией.

## Материал и методы

В исследование были включены женщины репродуктивного возраста на этапе планирования беременности ( $n = 110$ ) с диагностированными генетическими и/или аутоиммунными (АФС) тромбофилиями.

За основной оценочный тест состояния системы гемостаза был принят волчаночный антикоагулянт (ВА), как интегральный показатель свертывающего потенциала крови. ВА определялся по оригинальному тромбозластографическому способу (патент № 2104552 от 10. 02. 98).

Все пациентки были разделены на две группы:

**Основная группа** – 58 пациенток, которым в комплексе с традиционной терапией применялись гепариноиды в сочетании с лечебным среднеемобъемным плазмаферезом (ПА).

**Группа сравнения** – 52 пациентки, получавших только традиционную терапию.

Распределение пациенток по группам производилось при помощи простой рандомизации методом конвертов.

Из группы гепариноидов применялся сулодексид в суточной дозе 1000 ЛЕ/сутки (патент № 2367446 от 20.09.2009 г), традиционная антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярными гепаринами в терапевтических дозах, среднеемобъемный ПА (общий объем удаляемой плазмы за один сеанс составляет 500,0 – 700,0) – 2 – 3 сеанса на курс с промежутками в 4 – 5 дней.

Обе группы были сравнимы по возрасту ( $25 \pm 2$  года – основная группа и  $24 \pm 1,5$  года – сравнения), соматическому статусу, акушерскому анамнезу, соматическому статусу, акушерскому анамнезу.

Эффективность и переносимость лечения оценива-

ли по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии до и после лечения.

Лабораторный контроль состояния системы гемостаза осуществлялся при помощи определения показателя активности ВА, уровня тромбоцитов, фибриногена и ФА.

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса и определения уровня кровообращения в маточных и пуповинных артериях проводилось ультразвуковое исследование с доплерометрией.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel.

## Результаты исследования

В результате проведенных исследований у пациенток основной группы в 72% ( $n = 42$ ) выявлено значимое снижение показателя активности ВА на прегравидарном этапе на  $0,87 \pm 0,06$  и активация ФА на  $9,4 \pm 1,2$  мин. после двухнедельного применения сулодексида в дозе 1000 ед./сут. ( $p < 0,02$ , эффективность 85%). Значимого изменения уровня ФГ и тромбоцитов отмечено не было (рис.1)

В 28% случаев ( $n = 16$ ) у пациенток с преимущественным аутоиммунным генезом тромбофилии (АФС) после применения сулодексида не было достигнуто референтных значений ВА (снижения на 0,8). Это послужило основанием для включения им в комплекс прегравидарной подготовки курса лечебного ПА по описанной выше схеме, что привело к снижению показателя активности ВА в среднем на  $0,95 \pm 0,09$  от исходного уровня ( $p < 0,05$ , эффективность 69%) (рис.2).

В группе сравнения результаты прегравидарной подготовки были значительно хуже: ВА снизился на  $0,32 \pm 0,06$ , ФА осталась практически без изменений.

При беременности, в случае формирования субкомпенсированной формы фетоплацентарной недостаточности, проявляющейся в нарушении маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения, пациенткам основной группы к терапии сулодексидом во 2 и 3 триместре беременности подключали лечебный ПА по описанной схеме.

Клиническим критерием эффективности воздействия плазмафереза на состояние фетоплацентарного комплекса являлась нормализация кровообращения в системе мать-плацента-плод, что позволило пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода (рис.3).

Оценивая перинатальные исходы отмечено, что после проведения прегравидарной подготовки и продолженной терапии в период гестации по предложенной технологии, беременность закончилась рождением живых доношенных детей в 83% случаев, тогда как при использовании традиционной терапии благоприятный исход зарегистрирован лишь в 33%, в 67% случаях регистрировались тромбофилические состояния с отрицательным исходом для плода (рис 4).■

Рисунок 1.  
Действие сулодексида на гемостаз  
(1000 ед./сут 2 недели)

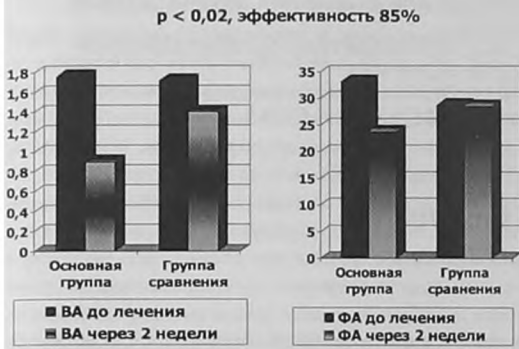


Рисунок 2.  
Действие на гемостаз сулодексида + ПА



Рисунок 3.  
Клинический критерий  
эффективности плазмафереза

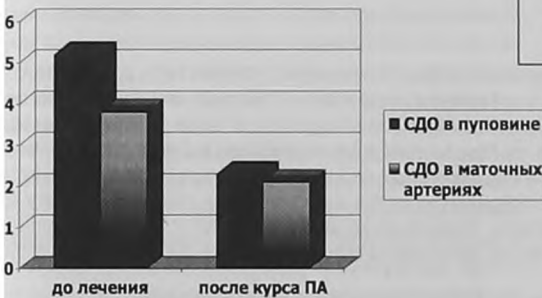


Рисунок 4.  
Перинатальные исходы



**Литература:**

- Кешежева А.З., Гузов И.И., Ефимов Б.С., Кух Т.А. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности при тромбофилии. Тромбоз, гемостаз, реологи. 2002. № 4 (12). С. 22-26.
- Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике. Методические указания. М., 2003. 20 с.
- Макацари А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерстве. 2003. 904 с.
- Макацари А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Роль материнской и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии. Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Материалы семинара. под ред. Т.А. Федоровой. М., 2005. С. 52-56.
- Сидельникова В.М. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии под ред. Т.А.Федоровой. М., 2005. С. 39-45.
- Fanquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstet. Gynecol. 2002. V. 100. P. 408-413.
- Lindqvist P., Merlo J. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss-is based on solid evidence. Thromb. Haemost. 2005. V. 3. P. 221-223.
- MacKay A., Berg C., Atrarr H.K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 2001. V. 97. P. 533-538.
- Баркаган З.С. Очерки анти тромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед, 2000. 142 с.
- Cris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood. 2004. V. 103. P. 3695-3699.
- Fanquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstet. Gynecol. 2002. V. 100. P. 408-413.