

**Н. И. Фадеева<sup>1</sup>, А. П. Момот<sup>2</sup>,  
Т. А. Агаркова<sup>1</sup>, Л. П. Ананьина<sup>3</sup>, Г. В. Сердюк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет  
ул. Ленина, 40, Барнаул, 656000, Россия

<sup>2</sup> Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН  
ул. Ляпидевского, 1, Барнаул, 656024, Россия

<sup>3</sup> Родильный дом № 2  
ул. Молодежная, 9, Барнаул, 656099, Россия  
E-mail: tagark@mail.ru

## **ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОГЕННЫМ РИСКОМ ПРИ ГЕПАРИНОПРОФИЛАКТИКЕ**

С целью оценки перинатальных исходов в зависимости от проведения гепаринопрофилактики и времени ее начала проведен сравнительный анализ течения беременности и состояния новорожденных у 292 беременных группы среднего и высокого тромбогенного риска. Выявлено, что применение препаратов гепарина начиная с ранних сроков беременности приводит к достоверному снижению частоты клинической манифестации гестозов у матери и улучшению исходов для плода. Применение гепарина только в третьем триместре беременности снижает частоту поздних гестозов, но не влияет на перинатальную патологию новорожденных.

*Ключевые слова:* беременность, гематогенные тромбофилии, гепаринопрофилактика, перинатальные исходы.

Одним из главных показателей качества работы акушерской службы является уровень перинатальной заболеваемости [1]. Поражения центральной нервной системы новорожденных занимают в ее структуре значительный удельный вес. Основной причиной этих поражений считается внутриутробная гипоксия плода как следствие несостоятельности плаценты [2; 3]. К развитию хронической и/или острой плацентарной недостаточности через нарушение маточно-плацентарного кровотока может приводить тромбофилическое состояние матери [4; 5]. Повышенный риск тромбообразования при гематогенных тромбофилиях нарушает процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшего функционирования плаценты, что клинически проявляется невынашиванием беременности, гестозом второй половины, синдромом внутриутробной задержки развития и гипоксией плода [6].

Современные методы обследования беременных позволяют выявлять не только клинические, но и лабораторные факторы тромбогенного риска. Улучшение диагностики сопровождается ростом количества

пациенток, которым проводится гепаринопрофилактика тромботических осложнений во время беременности [7; 8]. В амбулаторной практике акушера наиболее удобны для применения неинъекционные формы препаратов: оральные – «Вессел Дуэ Ф» (Сулодексид), и транскутанные, представленные гепаринсодержащим гелем «Лиотон 1000», «Тромблесс» и «Гепатромбин». Препараты разрешены Министерством здравоохранения РФ к применению во время беременности без ограничений [9].

Имеются публикации об эффективном применении препаратов гепарина для предупреждения тромбоэмболических осложнений у беременных группы тромбогенного риска [6; 10]. Однако сообщения о состоянии фетоплацентарного комплекса и новорожденных у пациенток с гематогенными тромбофилиями в зависимости от проведения гепаринопрофилактики малочисленны.

**Цель** исследования: оценить характер перинатальных исходов у беременных группы среднего и высокого тромбогенного риска в зависимости от гепаринопрофилактики и сроков ее начала.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 292 беременных, 199 из которых были отнесены, в соответствии с рекомендациями С. М. Самата и соавт. [11], к группе среднего и высокого тромбогенного риска. Все беременные в зависимости от использования гепаринопрофилактики были разделены на четыре группы. Первая группа сформирована из 60 пациенток, получавших профилактические дозы гепарина с ранних сроков беременности. Во вторую группу вошли 92 беременные, проходившие гепаринопрофилактику с третьего триместра. Третья группа представлена 47 пациентками, которые не получали препаратов гепарина. Контрольная группа сформирована методом случайной выборки 93 беременными, относящимися к группе низкого тромбогенного риска, рандомизированными по возрасту с пациентками 1-й, 2-й и 3-й групп.

Выбор тех или иных антикоагулянтов основывался на сроке беременности и степени выраженности тромбинемии. Одним из основных лабораторных маркеров риска внутрисосудистого свертывания крови являлось повышение в периферической крови уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Последние представляют собой результат взаимодействия тромбина с фибриногеном и активированным фактором XII [12].

В первом и втором триместрах использовали трансдермальные пути введения гепарина: препараты «Лиотон 1000» («Berlin-Chemie», Германия), «Тромблесс» (ОАО «Нижфарм», Россия), «Гепатромбин» («Немофарм концерн А. Д.», Сербия и Черногория), или оральный прием «Вессел Дуэ Ф» («Alfa Wassermann», Италия). В дальнейшем, учитывая выраженность тромбинемии, нами решался вопрос о переходе на инъекционные формы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В 3 случаях из 29 (10,3 %) использовался нефракционированный гепарин (ОАО «Синтез АКО», Россия), вводимый подкожно в профилактической дозе 5 ЕД два раза в сутки в течение 3–5 дней. Гель, содержащий гепарин, наносился трансдермально, полоской длиной около 5 см, в область подколенной ямки обеих ног три раза в день на протяжении от одного

месяца до окончания срока беременности в зависимости от уровня тромбинемии. Сулодексид принимался по 250 LRU (липопротеинлипазных единиц) один раз в день на протяжении 20–30 дней, а низкомолекулярные гепарины – фраксипарин 0,3 («Sanofi-Winthrop Industrie», Франция), фрагмин 2,5 ЕД («Vetter Pharma-Fertigung, GmbH & Co. KG», Германия), клексан 0,4 («Aventis Pharma Specialites», Франция) – один раз в сутки на протяжении от 3 до 14 дней. Причем при нормализации уровня тромбинемии этих пациенток переводили на трансдермальный вид лечения гепарином или оральный – сулодексидом.

Всем женщинам проводился анализ данных стандартных индивидуальных карт беременных, историй родов и развития новорожденных. Беременные наблюдались с ранних сроков в женских консультациях Барнаула и обследованы в соответствии с действующими нормативными документами [13]. При поступлении всем женщинам проводилось общеклиническое и специальное акушерское обследование, по показаниям они осматривались узкими специалистами. Состояние фетоплацентарного комплекса оценивалось методами функциональной диагностики: выполнялись ультразвуковое исследование с доплерометрией, кардиотахография и оценивался биофизический профиль плода. За роженицами велось динамическое наблюдение с помощью партограммы.

Обследование новорожденных проводилось по стандартным методикам и включало их оценку при рождении по шкале Апгар, антропометрическое обследование, лабораторное исследование крови и мочи, по показаниям выполнялись нейросоноскопия, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки.

Анализ основных показателей системы гемостаза у всех пациенток проводился в динамике в соответствии с рекомендациями по лабораторной диагностике нарушений свертываемости крови [14]. Он включал в себя измерение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности, тромбинового времени (ТВ) и concentra-

ции фибриногена (ФГ) в плазме. Антикоагулянтное звено гемостаза оценивалось по активности антитромбина III (АТ III). Выявление маркеров тромбинемии включало в себя оценку уровня РФМК в плазме крови на основе ортофенантролинового теста по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту [15]. Все показатели оценивались с помощью реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Для выявления наследственных форм гематогенных тромбофилий у пациенток с синдромом потери плода и / или отягощенным семейным анамнезом по тромбофилическим состояниям дополнительно проводилось тестирование полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на носительство фактора V Лейден [Arg506Gln], мутацию протромбина [20210 G/A], полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу МТГФР [Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) [-675 5G / 4G].

Научно-исследовательская работа была одобрена Этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 30 от 01.10.2008). Все обследованные женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Statistica 6.1, Excel 6.0.

### Результаты исследования и обсуждение

Частота выявления экстрагенитальных заболеваний у беременных всех групп не имела достоверных различий. Только варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностировалась в 1-й и 2-й группах достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентками 3-й и контрольной групп: 35,0, 29,3, 6,5 и 8,5 % соответственно.

Репродуктивный анамнез беременных 1-й группы, по сравнению со 2-й, 3-й и контрольной группами, был достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отягощен замершими беременностями (в 41,7, 18,5, 10,6 и 3,2 % случаев соответственно) и нарушением репродуктивной функции (в 25,0, 9,8, 2,1 и 9,7 % случаев соответственно).

Все пациентки 1-й, 2-й и 3-й групп имели тот или иной вариант простой или ком-

бинированной гематогенной тромбофилии: метаболические (сахарный диабет и ожирение) и наследственные формы, полиглобулия у беременных, гиперфибриногенемия. Наследственные варианты включали в себя носительство как отдельных мутаций, так и комбинацию их. Достоверного отличия по частоте выявляемых форм гематогенных тромбофилий между группами не выявлено.

Диагностированные у лиц 1–3 групп тромбофилии имели как клинические, так и лабораторные проявления (табл. 1). Синдром потери плода как классическое клиническое проявление тромбофилии достоверно чаще встречался у женщин 1-й группы по сравнению с обследованными из 2-й и 3-й групп.

При исследовании в динамике основных показателей гемостаза у беременных достоверных отличий по группам не было получено. Исключение составил лишь показатель РФМК: в начале третьего триместра во 2-й группе он был достоверно выше, чем в других группах (табл. 2). Средний уровень РФМК достоверно ( $p < 0,001$ ) снизился на фоне проводимой гепаринопрофилактики. В контрольной группе уровень РФМК в начале третьего триместра и накануне родов был достоверно ниже по сравнению с прочими.

Беременность у женщин, не получавших гепаринопрофилактику, достоверно чаще осложнялась гестозом второй половины по сравнению с 1-й и 2-й группами, в том числе и гестозом средней степени тяжести. В то же время у пациенток 1-й группы течение беременности достоверно реже ( $p < 0,05$ ) осложнялось поздним гестозом по сравнению с женщинами, получавшими препараты гепарина с третьего триместра (табл. 3).

У беременных 2-й и 3-й групп при третьем (33–34 нед.) скрининге эхоскопически выявлялись маркеры субкомпенсированной плацентарной недостаточности: 6,5 и 6,4 % соответственно, тогда как у женщин 1-й и контрольной групп они не были выявлены ни в одном случае.

В ходе оценки состояния новорожденных достоверных отличий по антропометрическим данным и при оценке по шкале Апгар в группах сравнения не отмечено.

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика проявлений гематогенных тромбофилий у обследованных беременных

Группа	Проявления гематогенных тромбофилий							
	тромбозы и инсульты в анамнезе		синдром потери плода		тромбинемия (по уровню РФМК)		гиперагрегация тромбоцитов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 60)	2	3,3	14	23,3	37	61,6	47	78,3
2 (n = 92)	1	1,1	8	8,7*	74	80,4*	53	57,6
3 (n = 47)	–	–	2	4,3***	38	80,8*	25	53,2

Примечание: \* – достоверность отличия результатов по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 2. Динамика уровня РФМК у обследованных беременных, мг/100 мл

Группа	Срок наблюдения		
	первый триместр	начало третьего триместра	накануне родов
Нормативный показатель	до 11,5	до 12,0	до 12,5
1	9,3 ± 0,6	12,3 ± 0,5***	12,5 ± 0,5
2	–	14,7 ± 0,4	12,4 ± 0,4
3	–	12,4 ± 0,5***	13,7 ± 0,5
Контрольная	–	8,8 ± 0,4***	9,0 ± 0,2***

Примечание: \* – достоверность отличия результатов по сравнению со 2-й группой ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 3. Частота выявления осложнений беременности у обследованных женщин

Группа	Осложнения беременности					
	гестоз второй половины легкой степени		гестоз второй половины средней степени		преждевременные роды	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 60)	16	26,7***	1	1,7*	–	–
2 (n = 92)	32	34,8*	6	6,7	4	4,3
3 (n = 47)	27	57,5	7	14,9	3	6,4

Примечание: \* – достоверность отличия результатов по сравнению с 3-й группой ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 4. Перинатальные поражения у обследованных новорожденных

Группа	Неонатальные исходы					
	церебральная ишемия легкой степени		церебральная ишемия тяжелой степени		синдром внутрисерпной гипертензии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 60)	2	3,3	–	–	3	5,0
2 (n = 92)	14	15,2**	10	10,9	12	13,0**
3 (n = 47)	8	17,0*	4	8,5	6	12,8
Контрольная (n = 93)	2	2,2	4	4,3	2	2,2

Примечание: \* – достоверность отличия результатов по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Перинатальное поражение ЦНС у новорожденных, как показатель гипоксического страдания плода, выявлялись в группах сравнения с достоверными отличиями (табл. 4) в зависимости от времени начала гепаринопрофилактики. Клинику респираторного дистресс-синдрома достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) имели новорожденные пациенток 2-й и 3-й групп по сравнению с такими показателями 1-й и контрольной групп: в 14,1, 14,9, 3,3 и 1,1 % случаев соответственно. Новорожденные пациенток, получавших гепаринопрофилактику с третьего триместра (2-я группа), и лиц, не получавших такового лечения (3-я группа), достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) переводились на второй этап выхаживания по сравнению с детьми, рожденными от пациенток, получавших гепаринопрофилактику с ранних сроков беременности (1-я группа), и новорожденными контрольной группы: в 35,9, 31,9, 10,0 и 9,7 % случаев соответственно.

Качество плаценты, формирующейся в первом триместре, является главным фактором, определяющим исходы беременности для матери и плода. Гематогенные тромбофилии посредством изменения реологических свойств крови нарушают полноценную инвазию трофобласта и способствуют формированию первичной плацентарной недостаточности. Она проявляется невынашиванием, гестозом второй половины, синдромом внутриутробной задержки развития, гипоксией плода и рождением детей с перинатальным поражением ЦНС. Назначение гепаринопрофилактики с ранних сроков беременности по сравнению с ее более поздним началом и тем более с ее отсутствием привело к достоверному снижению частоты осложнений беременности поздними гестозами (см. табл. 3), а также к тенденции к снижению частоты эхоскопических маркеров субкомпенсированной фетоплацентарной недостаточности и преждевременных родов. Очевидно, что на ранних сроках гепаринопрофилактика у пациенток с гематогенными тромбофилиями способствовала формированию более полноценной плаценты и, как следствие, менее осложненному течению беременности. Наиболее показательными результатами раннего применения препаратов гепарина являются характеристики новорожденных в группах сравне-

ния: самыми здоровыми были новорожденные пациенток 1-й группы (см. табл. 4), хотя анамнез матерей этих новорожденных был достоверно чаще отягощен синдромом потери плода по сравнению с таковым в прочих группах.

Достоверные изменения в системе гемостаза в процессе проведения гепаринопрофилактики отмечены только по одному показателю – РФМК. Прочие характеристики коагулограммы в группах сравнения достоверных отличий не имели. Только у пациенток 2-й группы в начале третьего триместра выявлено достоверное увеличение РФМК по сравнению с нормативными показателями (см. табл. 2). Это послужило показанием для назначения гепарина для профилактики тромбоэмболических осложнений. Проведение гепаринопрофилактики пациенткам второй группы в третьем триместре приводило к достоверному снижению и нормализации уровня РФМК, что клинически сопровождалось достоверным снижением частоты гестозов второй половины по сравнению с пациентками 3-й группы, не получавшими препаратов гепарина, но не сопровождалось достоверным улучшением исходов для новорожденных (см. табл. 4).

### Заключение

Проведение гепаринопрофилактики пациенткам среднего и высокого тромбогенного риска с ранних сроков беременности предупреждает формирование первичной плацентарной недостаточности, что клинически манифестируется не только достоверным снижением осложнений беременности, гестозов второй половины, но и улучшает состояние новорожденных за счет уменьшения частоты респираторного дистресс-синдрома и перинатальных поражений центральной нервной системы. Применение гепарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у матерей среднего и высокого тромбогенного риска только в третьем триместре, по сравнению с ее отсутствием, достоверно снижает частоту возникновения гестозов второй половины беременности за счет улучшения реологических свойств крови, что подтверждается достоверным снижением уровня тромбинеми у обследованных лиц.

### Список литературы

1. *Акушерство: национальное руководство* / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. М., 2007.
2. *Барашиев Ю. И.* Перинатальная неврология. М., 2001.
3. *Кулаков В. И.* Снижение перинатальной заболеваемости и смертности при невынашивании беременности // *Акушерство и гинекология*. 1991. № 2. С. 5–8.
4. *Серов В. Н.* Плацентарная недостаточность // *Трудный пациент*. 2005. Т. 3, № 2. С. 18–19.
5. *Пюрбеева Е. Н., Зайнулина М. С.* Некоторые вопросы тромбофилии при плацентарной недостаточности в практике семейного врача // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2007. № 1. С. 51–53.
6. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. М., 2001.
7. *Степанова А. А., Дробинская А. Н., Пасман Н. М., Стуров В. Г.* Тактика ведения беременных с тромбофилией // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2009. Т. 7, вып. 2. С. 34–43.
8. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Баймурадова С. М., Акиньшина С. В.* Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике // *Рус. мед. журн.* 2005. Т. 13, № 17. С. 1130–1138.
9. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)* / Под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, А. И. Вялова. М., 2008. Вып. 9.
10. *Доброхотова Ю. Э., Лу А. Д.* Некоторые аспекты профилактики и лечения тромботических осложнений в акушерстве (клиническая лекция) // *Пробл. репродукции*. 2004. № 2. С. 52–58.
11. *Samama C. M., Albaladejo P., Benhamou D., Bertin-maghit M., Bruders N., Doublet J. D., Laversin S., Leckfc S., Marret E., Mismetti P., Samain E., Steib A.* Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines // *Eur. J. Anaest.* 2006. Vol. 23. P. 95–116.
12. *Баркаган З. С., Момот А. П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001.
13. *О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях.* Приказ МЗ РФ № 50 от 10.02.2003 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.kodeks.ru/noframe/aids?d&nd=901853153&nh=1> (дата обращения: 25.01.2010).
14. *Момот А. П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб., 2006.
15. *Елыкомов В. А., Момот А. П.* Способ определения количества растворимого комплекса фибрин-мономера в плазме крови // *Изобретение СССР № 1371219*. 1988. Бюл. № 4.

*Материал поступил в редакцию 21.01.2010*

**N. I. Fadeeva, A. P. Momot, T. A. Agarkova, L. P. Ananjina, G. V. Serdyuk**

#### **Perinatal Terminations in Pregnant Women with Thrombogenic Risk Depending on Heparin Prophylaxis Realization**

The comparative analysis of pregnancy period in 292 pregnant women with a medium and high thrombogenic risk and their newborn children's condition was made to assess the perinatal terminations depending on the realization of heparin prophylaxis and the time of its beginning. Heparin using from the early stages of pregnancy was determined to lead to the significant reduction of frequency of clinical manifestation of gestosis in mother and the improving of terminations in foetus. Heparin using just in the third trimester of pregnancy reduces the frequency of late gestosis but it doesn't influence on the perinatal pathology of newborn children.

*Keywords:* pregnancy, hematogenic thrombophilia, heparin prophylaxis, perinatal terminations.