

А.П. МОМОТ, д.м.н., профессор, М.Г. НИКОЛАЕВА, к.м.н.
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

ТРОМБОФИЛИИ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГЕПАРИНОПРОФИЛАКТИКА

В обзоре освещаются вопросы эволюции учения о тромбофилии, представлен новый взгляд на факторы тромбогенного риска и состояние тромботической готовности, предшествующие и сопутствующие критической сосудистой ишемии. Представлены собственные результаты и результаты других авторов по применению низкомолекулярного гепарина 2-го поколения – бемипарина натрия для профилактики тромботических и гестационных осложнений в практике акушера-гинеколога.

Ключевые слова: система гемостаза, тромбофилия, факторы тромбогенного риска, состояние тромботической готовности, осложнения гестации, низкомолекулярные гепарины.

A.P. MOMOT, MD, Prof., M.G. NIKOLAEVA, PhD in medicine
Altay State Medical University, Barnaul

THROMBOPHILIAS IN OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGICAL PRACTICE, HEPARIN PREVENTION

The abstract highlights the evolution of the doctrine of thrombophilia, presents a new perspective on factors of thrombogenic risk and the thrombotic state of readiness preceding and accompanying the critical vascular ischemia. Their own results and results of other authors are provided on the use of generation 2 low molecular weight heparin - bempiparin sodium for prevention of thrombotic and gestational complications in the practice of obstetrician-gynecologist.

Keywords: hemostasis, thrombophilia, thrombogenic risk factors, thrombotic state of readiness, complications of pregnancy, low molecular weight heparins.

Тромбофилия в акушерской практике на протяжении последних двух десятилетий завоевала прочные позиции и ассоциируется не только с развитием венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), но и с целым спектром акушерских осложнений, включая так называемые большие акушерские синдромы (Great Obstetrical Syndromes). Тем не менее полагаем, что этот серьезный диагноз в большинстве случаев является следствием гипердиагностики, способствующей необоснованной и нередко опасной полипрагмазии [1–3].

Цель данной публикации – привлечь внимание акушеров-гинекологов к новому взгляду на проблему тромбофилии и идеям, имеющим отношение к диагностике и лечению претромботических состояний, лежащих в основе не только ВТЭО, но и ряда видов акушерской патологии.

Впервые термин «тромбофилия» был введен в 1995 г. Всемирной организацией здравоохранения (WHO) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) спустя 30 лет после появления сообщения О. Egeberg (1965) о наследственном дефиците антитромбина III. Под тромбофилией понималось состояние с необычной склонностью к тромбозам с дебютом в раннем возрасте у лиц с отягощенным семейным анамнезом, а также несоответствие степени тяжести тромбоза известному причинному фактору и наличие рецидивов тромбоза. При этом акценты были сделаны на врожденные виды тромбофилии, связанные с глубоким наследственным дефицитом антитромбина III, мутацией фактора V Лейден,

мутацией протромбина (G20210A), снижением уровней протеинов С и S. Единственной приобретенной формой тромбофилии было признано носительство антифосфолипидных антител (АФА) при антифосфолипидном синдроме (АФС), ассоциированных с артериальными и венозными тромбозами, с синдромом потери плода.

Основоположником российской гематологии профессором З.С. Баркаганом (в публикациях 1996–2005 гг.) под тромбофилией предложено понимать не только приведенные выше причины, но и все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбозомболий, ишемий и инфарктов органов. Особое значение в предложенной этим автором классификации придавалось состояниям при обменных заболеваниях – диабете, ожирении, при аутоиммунных и инфекционно-иммунных заболеваниях – иммунных тромбоваскулитах, сепсисе и т. д., а также медикаментозным воздействиям [4].

В международной практике развитие учения о тромбофилии также происходило в сторону расширения списка состояний, включающих разнообразные нарушения в системе гемостаза, некоторые соматические виды патологии (миелопролиферативные синдромы, ночная пароксизмальная гемоглобинурия), а также ятрогенные вмешательства [5]. Интересно, что в этот список попали беременность и послеродовой период, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

крови [6]. В результате наличие у человека врожденного или приобретенного фактора риска развития ВТЭО, вне зависимости от времени и периода его воздействия, отождествлялось с понятием «тромбофилия». В итоге понятие о тромбофилии оказалось крайне неоднозначным вследствие замены понятий «фактор тромбогенного риска» на «тромбофилия».

В России практикующие специалисты, в том числе и акушеры-гинекологи, в большинстве случаев ориентируются на распознавание тромбофилии по носительству протромбогенных аллелей, а также АФА или «волчаночного антикоагулянта» – после проведения соответствующего генетического, иммунологического или гемостазиологического обследования. В числе критериев тромбофилии, помимо общепризнанных (мутация фактора V Лейден и протромбина (20210A), дефицит антитромбина III, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром), зачастую рассматривается и носительство ряда полиморфизмов генов белков (генов-кандидатов), участвующих в реакциях системы гемостаза, – фибриногена, рецепторов тромбоцитов (GP11a и др.) и ферментов, ответственных за метаболизм метионина.

Между тем современные представления о связи носительства протромбогенных мутаций и полиморфизмов с риском фенотипической реализации в виде тромбоза и/или акушерских осложнений довольно противоречивы. Данные ряда отчетов и метаанализов свидетельствуют о наличии такой связи [7–9]. Ассоциированная вероятность возникновения тромбоза и/или акушерских осложнений оценивается в диапазоне от 10 до 50%. Из этого следует, что примерно у 50–90% протромботических мутаций имеется лишь постоянный неуправляемый фактор риска, который не реализуется фенотипически. Тем не менее полагаем, что такая связь объективна и обоснована, но ее необходимо оценивать в контексте присутствия у индивида не какого-либо одного фактора риска, а их комбинаций, обуславливающих во всех случаях мультигенное происхождение тромбофилии.

Современные представления о связи носительства протромбогенных мутаций и полиморфизмов с риском фенотипической реализации в виде тромбоза и/или акушерских осложнений довольно противоречивы. Данные ряда отчетов и метаанализов свидетельствуют о наличии такой связи

Считаем также, что принятое деление этих факторов на наследственные (врожденные) и приобретенные является устаревшим, поскольку подавляющее большинство заболеваний и отклонений у человека может быть генетически детерминированным (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, аутоиммунные заболевания, ожирение, полиглобулия, гемоглобинопатии и др.) [10]. В основу классификации факторов тромбогенного риска, как мы отмечали ранее [3, 11], целесообразно положить *длительность* воздействия на организм чело-

века и *управляемость* как со стороны пациента, так и с помощью средств современной медицины с целью снижения вероятности формирования состояния тромботической готовности и последующего тромбоза.

К неуправляемым факторам риска относятся возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов, не «0» группа крови, системные проявления ангиодисплазии и ряд других, которые не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно.

Систематический анализ риска ВТЭО после родов выявил, что этот показатель повышен в 21–84 раза по сравнению с исходным значением у небеременных женщин, причем абсолютный пик риска приходился на первые 3 недели после родов (421 на 100 000 человеко-лет; 22-кратное увеличение риска)

Сравнительно управляемые и временные факторы риска более многочисленны и могут быть обусловлены образом жизни (вредные привычки, гиподинамия, дистресс при психических и физических перегрузках), индивидуальными особенностями (беременность), болезнью или патологическим состоянием (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца) и *ятрогенией* (оперативное вмешательство, назначение некоторых медикаментов). Управляемость этих факторов риска различна и должна рассматриваться с точки зрения как этиологии, так и патогенеза тромбообразования, но во всех случаях индивидуально. И если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении пожизненно действующих факторов риска, то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, антикоагулянтная профилактика, назначение фолатно-витаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина (более 12–15 мкмоль/л), снижение вязкости крови при полиглобулии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его клинической манифестации.

Фенотипически факторы тромбогенного риска способны проявить себя тромбозом или еще раньше субклинически признаками предтромбоза. В связи с этим представляется важным введение в общую практику понятия «состояние тромботической готовности» взамен понятию «гиперкоагуляция», объединяюще лабораторно выявляемую склонность к внутрисосудистому свертыванию крови и клинические признаки предтромбоза: замедление кровотока по данным ультразвукового ангиосканирования, нарушение фетоплацентарного кровотока, сроков миграции плаценты и др., которые во времени предшествуют тромбозу и/или акушерским осложнениям, а также сопровождают последние [12].

Известно, что при физиологически протекающей беременности имеет место постепенно нарастающее уси-

Таблица 1. Оценка риска венозной тромбоземболии

Ранее существующие факторы риска	Баллы
ВТЭО в анамнезе (кроме единичного случая, связанного с обширным хирургическим вмешательством)	4
ВТЭО в анамнезе, спровоцированная обширным хирургическим вмешательством	3
Тромбофилия высокого риска	3
Сопутствующие заболевания, такие как рак, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет 1-го типа с нефропатией; серповидноклеточная анемия; текущее потребление наркотических веществ	3
Отягощенный семейный анамнез: неспровоцированная или связанная с эстрогенами ВТЭО у родственников первой линии родства	1
Тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)	1а
Возраст (> 35 лет)	1
Ожирение	1 или 2б
Паритет родов ≥ 3	1
Курение	1
Варикозное расширение вен	1
Акушерские факторы риска	
Презклампсия в текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение при родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Наложение средних или ротационных щипцов	1
Затяжные роды (> 24 часов)	1
Послеродовое кровотечение (> 1 л или переливание крови)	1
Преждевременные роды < 37+0 недель беременности	1
Мертворождение в текущей беременности	1
Транзиторные факторы риска	
Любое хирургическое вмешательство во время беременности или в послеродовой период, кроме немедленного восстановления целостности промежности, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация	3
Гиперемезис	3
СГЯ (только первый триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Малоподвижность, обезвоживание	1

Примечания и сокращения: а) если тромбофилия низкого риска у женщины с ВТЭО в семейном анамнезе у родственников первой линии родства, послеродовая тромбопрофилактика должна быть продолжена в течение 6 недель; б) ИМТ $\geq 30 = 1$; ИМТ $\geq 40 = 2$; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников, ИМТ – индекс массы тела.

ление коагуляционных свойств крови, направленное в итоге на предупреждение фатального кровотечения в родах [13, 14]. Это иллюстрируется увеличением уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови (D-димера, фибрин-мономеров, комплекса «тромбин-антитромбин») на фоне снижения антикоагулянтного потенциала и подавления пристеночных сосудистых фибринолитических реакций. Тем не менее этот период жизни женщины, как правило, не сопровождается тромбозами благодаря формированию уникального варианта гемостатического баланса [15, 16].

С другой стороны, вынашивание беременности и послеродовой период определены в качестве доказанных факторов риска развития ВТЭО с частотой в 4–50 раз выше по сравнению с небеременными женщинами [17, 18]. Систематический анализ риска ВТЭО после родов выявил, что этот показатель повышен в 21–84 раза по сравнению с исходным значением у небеременных женщин [17], причем абсолютный пик риска приходился на первые 3 недели после родов (421 на 100 000 человеко-лет; 22-кратное увеличение риска) [18].

Таким образом, имеется ряд факторов (временных или постоянных), которые в ассоциации с беременностью с высокой степенью вероятности могут привести к сосудистой катастрофе. Иллюстрацией к этому положению может быть опубликованная шкала риска развития ВТЭО во время беременности (табл. 1), где, и на что можно обратить внимание, отсутствует внятное разделение факторов тромбогенного риска и тромбофилии [19].

В зависимости от суммы баллов в данном документе предопределяется и необходимость проведения тромбопрофилактики (табл. 2).

Отметим, что врожденные тромбофилии (высокого риска) в данной оценочной шкале выступают лишь как одни из потенциальных факторов тромбогенного риска. И это понятно, поскольку в соответствие с рядом исследований абсолютный риск развития ВТЭО, ассоциированных с беременностью и послеродовым периодом, а также лишь с врожденными тромбофилиями составляет (по отношению шансов) относительно небольшую величину – от 1,8 до 4,1 [20, 21] – при отсутствии сопутствующих, предрасполагающих к тромбозу факторов.

Таблица 2. Показания для осуществления тромбопрофилактики в связи с беременностью [19]

Сумма баллов или ситуация	Тромбопрофилактика
Итоговый балл ≥ 4 , антенатально	проводится в первом триместре
Итоговый балл 3, антенатально	проводится с 28 недели беременности
Итоговый балл ≥ 2 , постнатально	проводится как минимум 10 суток
Госпитализация, антенатально	проводится
Длительная госпитализация (≥ 3 суток) или повторная госпитализация в послеродовой период	проводится

Периферические сосуды – не единственное место при- для реализации эффектов тромбофилии в виде внутрисосудистого тромбообразования во время течения беременности. У человека гемохориальный тип строения плаценты, то есть материнская кровь в интервиллезном пространстве, входит в прямой контакт с ворсинами тро- фобласта, содержащими эмбриональные капилляры [22].

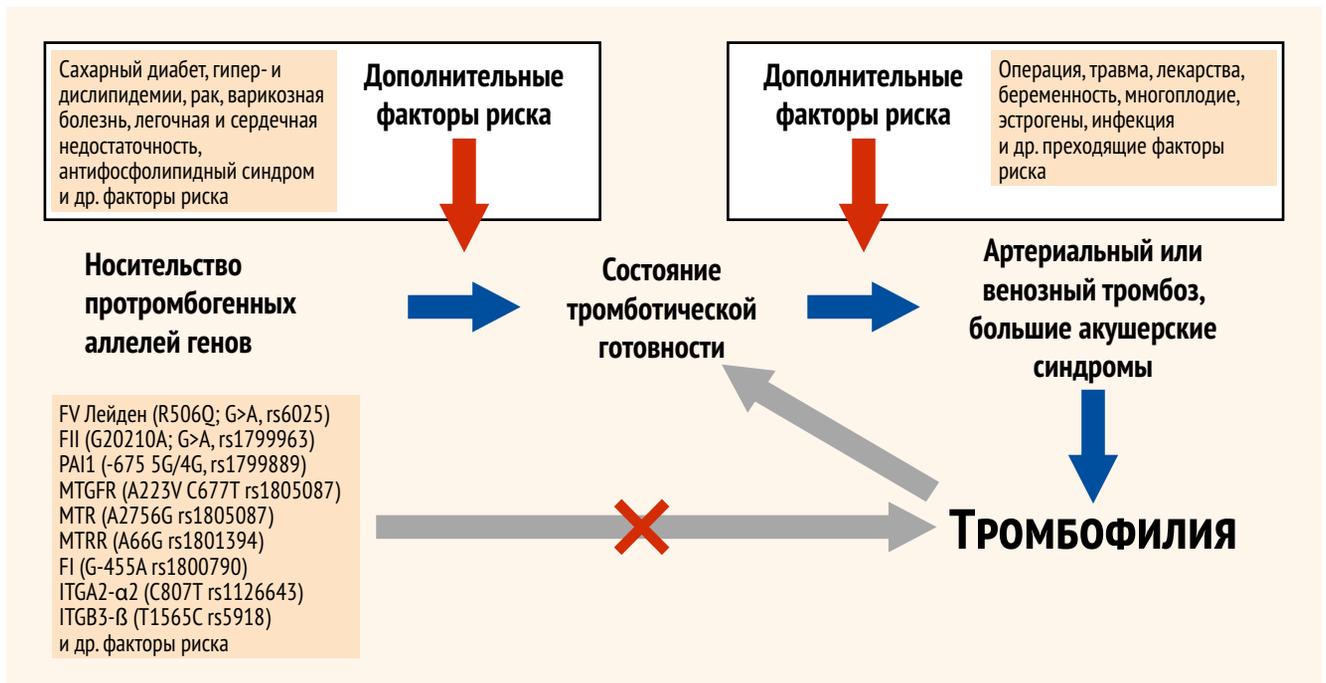
Согласно данным метаанализов (2007, 2014), направленных на изучение шансов развития осложнений беременности в зависимости от носительства «гена-кандидата» и его зиготности, риск развития гестационных осложнений определен как значимый для дефицита антитромбина III, протеина С или протеина S, носительства мутаций фактора V Лейден и гена протромбина как в гомо-, так и гетерозиготном варианте

Известно, что дисбаланс между процессами фибринообра- зования и фибринолиза может быть причиной дефекта имплантации и снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта, образования микротромбозов плацентарных сосудов, ограниченного ремоделированием и обструктив- ными поражениями миометриальных сегментов спираль- ных артерий, что ассоциируется с целым спектром акушер- ских осложнений, включая так называемые большие аку- шерские синдромы (Great Obstetrical Syndromes) [23, 24]. Согласно данным метаанализов (2007, 2014), направлен- ных на изучение шансов развития осложнений беремен- ности в зависимости от носительства «гена-кандидата» и

его зиготности, риск развития гестационных осложнений определен как значимый для дефицита антитромбина III, протеина С или протеина S, носительства мутаций фактора V Лейден и гена протромбина как в гомо-, так и гетерози- готном варианте [26, 26]. Между тем, согласно российским протоколам и рекомендациям [27, 28], представленные протромбогенные аллели рассматриваются только как факторы риска развития ВТЭО, не отражая возможность развития акушерских осложнений. Действительно, нали- чие протромбогенного аллеля не всегда сопровождается отклонением в лабораторном и/или клиническом феноти- пе. Например, мутация фактора V Лейден необязательно проявляется повышением резистентности к активирован- ному протеину С (АПС-резистентностью), полиморфизм генов, участвующих в обмене метионина, – гипергомоци- стеинемией, а редкая гомозигота гена PAI-1 – повышением активности PAI-1 и угнетением фибринолитических реак- ций. Можно ожидать высокой вероятности этих событий, но когда и в какой мере – не поддается прогнозу. Очевидно и то, что реализация отмеченных генотипов (постоянные факторы) в фенотипические (лабораторные, а затем клинические) проявления зависит от дополнитель- ных факторов риска, регистрируемых во время беремен- ности, в том числе при коморбидных состояниях.

Учитывая изложенное выше, носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и/или акушерских осложнений не может быть отнесено к тромбофилии (рис. 1). Понимание и принятие данного положения имеет принципиальное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие показаний для первичной или вто- ричной медикаментозной профилактики [29].

Рисунок. Связь факторов тромбогенного риска, тромботической готовности и тромбофилии в генезе тромбозов и/или акушерских осложнений



Затрагивая вопросы диалога плодного яйца, эндометрия на этапе инвазии и первичной плацентации, нельзя не отметить тот факт, что процессы микротромбообразования в сосудах эндометрия способны служить причиной ранних преэмбриотических потерь и бесплодия. При этом одна из ведущих причин снижения имплантационных свойств эндометрия – локальный гипофибринолиз и/или повышенная генерация тромбина [30–32]. Полагаем, что обозначенные выше процессы являются одной из важных причин недостаточной эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих в себя экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). По данным международных отчетов, только 30–35% перенесенных эмбрионов успешно имплантируются для развития беременности и рождения здорового ребенка [33], у 30% супружеских пар отмечают повторные неудачи ЭКО [34, 35]. Увеличение тромбогенности крови при проведении процедуры ЭКО реализуется не только в виде тромбозов, но и ассоциируется с повторными неудачами программ и привычными имплантационными потерями [36, 37]. Особое значение может иметь проведение циклов гиперстимуляции у женщин – носительниц протромбогенных аллелей, наличие которых повышает риск развития венозных тромбозов на фоне эстроген-гестогеновой нагрузки в 30–50 раз [38, 39]. Тем не менее связь носительства ряда мутаций и полиморфизмов генов – участников системы гемостаза и АФС с повторными неудачами программ ВРТ и «привычными имплантационными потерями», по некоторым данным, представляется сомнительной [34, 40–42].

Носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и/или акушерских осложнений не может быть отнесено к тромбофилии. Понимание и принятие данного положения имеет принципиальное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие показаний для первичной или вторичной медикаментозной профилактики

Мы, как и наши коллеги [43, 44], считаем, что эти ассоциации существуют, но более перспективным подходом в этой области должен быть учет не столько наличия тех или иных постоянных и временных факторов тромбогенного риска, сколько мониторинг результатов «глобальных» методов исследования гемостаза, описывающих состояние тромботической готовности, т. е. качественная оценка реализации лабораторного фенотипа [12].

В связи с этим полагаем, что тромбоз и/или акушерские осложнения на всех этапах реализации репродуктивной функции являются многофакторными заболеваниями, которые проявляются, когда женщина с идентифицированными постоянными факторами риска подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с особым на момент реализации репродуктивной функции физическим состоянием (беременность, комор-

бидные заболевания, прием лекарственных препаратов) или обусловленных внешней средой.

Важное место в профилактике ВТЭО в акушерской практике, в соответствии с российскими и международными рекомендациями [27, 45], занимают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Отсутствие трансплацентарного перехода, а соответственно, тератогенного и эмбриотоксического эффекта является определяющим фактором применения этой группы антикоагулянтов в акушерстве. Показано, что, наряду с профилактикой ВТЭО, НМГ снижают риск плацента-опосредованных осложнений беременности. Последнее подтверждено результатами метаанализа 13 рандомизированных клинических исследований с включением 848 беременных. По этим данным тяжелые плацента-опосредованные осложнения (преэклампсия, невынашивание на сроке более 20 недель, преждевременные роды, задержка развития плода) в группе применения НМГ развились у 18,7% беременных, в группе без НМГ – у 42,9% (RR 0,52; 95%CI 0,32–0,86; $p < 0,01$) [46].

Препаратами выбора в акушерской практике до настоящего времени остаются НМГ 1-го поколения (эноксапарин натрия, дальтепарин натрия и надропарин кальция). Вместе с тем клиническая эффективность, длительность действия после подкожного введения и высокий профиль безопасности НМГ 2-го поколения бемипарина натрия [47–49] послужили посылком для анализа опыта отечественных и зарубежных авторов по применению бемипарина натрия в акушерско-гинекологической практике.

Отличительной особенностью бемипарина натрия от НМГ 1-го поколения является наименьшая молекулярная масса (ММ) (средняя ММ приблизительно 3600 Да), минимальный разброс ее распределения по цепям (около 50–75% молекул бемипарина натрия имеют ММ менее 6000 Да) и наибольшее соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности (8:1). Период его полувыведения составляет 5–6 ч, что превышает эти показатели от предыдущего поколения НМГ.

Одна из первых опубликованных работ (2007 г.) по изучению эффективности и безопасности применения бемипарина натрия во время беременности принадлежит испанским ученым – родине производства этого препарата. В наблюдательном клиническом исследовании были изучены осложнения и исходы беременности у 57 женщин, получавших два НМГ – бемипарин натрия или тинзапарин натрия. Антикоагулянты применялись во время беременности в связи с имеющимися тромбофилиями, наличием акушерских или тромбоэмболических осложнений в анамнезе. Использование данных НМГ в профилактических и лечебных дозах (при наличии показаний) во всех случаях оказалось безопасным и улучшало течение беременности [50].

Оценка эффективности использования бемипарина натрия для профилактики привычного невынашивания, ассоциированного с АФС, проведена S. Alalaf [51]. В данном сравнительном исследовании приняла участие 141 женщина, которые были рандомизированы в группы терапии бемипарином натрия (подкожно по 2500 МЕ/сут; $n = 80$) или ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 100 мг/

сут ($n = 61$). Лечение проводилось с прегравидарного периода (при планировании беременности) и до 36 недели гестации. В итоге в группе бемипарина натрия частота рождения живого ребенка составила 86,25%, а в группе АСК – 72,13% ($p = 0,045$, 95% CI: 0,08–0,274). Масса тела новорожденных также была выше в группе женщин, получавших отмеченный НМГ. Осложнений со стороны матери и плода в группе бемипарина натрия не наблюдалось

Тромбоз и/или акушерские осложнения на всех этапах реализации репродуктивной функции являются многофакторными заболеваниями, которые проявляются, когда женщина с идентифицированными постоянными факторами риска подвергается воздействию дополнительных факторов риска

Далее, в Иордании проведено проспективное когортное исследование, включающее 273 пары с предыдущими неудачами имплантации в программах ВРТ. Пациенткам с тромбофилией в день переноса эмбриона назначался бемипарин натрия – подкожно по 2500 МЕ/сут, причем при положительном тесте на беременность прием бемипарина натрия продолжался в течение всего срока гестации. В итоге в группе пациенток, получавших бемипарин натрия, число случаев клинически подтвержденных беременностей было больше, чем в группе пациенток, не получавших НМГ: 50% против 35% соответственно ($p < 0,01$) [52]. Эффективность применения бемипарина натрия при плановой гиперстимуляции яичников в протоколах ЭКО подтверждена и в работе И.В. Лыдиной (2012). Пациенткам в день переноса эмбриона назначали бемипарин натрия в повышенной профилактической дозе (подкожно по 3500 МЕ/сут) на протяжении 10–14 сут. Применение бемипарина натрия привело не только к эффективному снижению эндогенного тромбинового потенциала в тесте генерации тромбина, но и к значительному (в 6,4 раза) увеличению числа случаев наступления беременности у тех женщин, где этот потенциал был избыточен [53].

В исследовании эффективности режима/длительности использования бемипарина натрия после операции кесарева сечения с целью профилактики ВТЭО, проведенном в Испании, приняли участие 646 женщин, которых рандомизировали в группы сравнения двух режимов использования препарата: 3500 МЕ подкожно однократно в сутки в течение 5 дней или в той же дозировке в течение 10 дней. Данный НМГ начинали вводить по крайней мере через 8 ч после оперативного родоразрешения. Группы были идентичны по факторам риска развития ВТЭО как до, так и после операции. случаев материнской смерти или тромбоза глубоких вен в ходе исследования зафиксировано не было. Терапия бемипарином натрия в дозе 3500 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней (на 2 дня меньше, чем в руководствах по клинической практике) обладала достаточным эффектом для профилактики ВТЭО. Различий в эффективности и переносимости двух режимов дози-

рования выявлено не было, что позволило авторам сделать заключение о достаточности 5-дневной профилактической терапии бемипарином натрия [54].

В 2016 г. сотрудниками Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) и Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского опубликованы результаты ретроспективного исследования, направленного на оценку эффективности применения бемипарина натрия и дипиридамола для профилактики осложнений и улучшения исходов беременности у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадий ХБП [55]. В исследование были включены 66 женщин с ХБП, имевших в анамнезе желанные беременности. Выбранная группа женщин рассматривалась и как исследуемая, и как контрольная. Ретроспективно проанализированы исходы 117 анамнестических беременностей без использования НМГ и антиагрегантов (контрольная группа). Проспективно наблюдали за течением и исходом последующих 68 беременностей у тех же пациенток на фоне применения бемипарина и дипиридамола. По результатам наблюдения в исследуемой группе частота благоприятных исходов беременности была достоверно выше, чем таковая в группе сравнения, – 97,1 и 49,6% соответственно ($p < 0,001$). Никому из пациенток не потребовалась постоянная заместительная почечная терапия в течение 12 месяцев после родов. Установлено улучшение исходов беременности у всех женщин вне зависимости от стадии ХБП.

Интересные данные получены И.В. Ляхно (2014 г.) при изучении уровня эрго- и трофотропных реакций плода на фоне использования бемипарина натрия у пациенток с преэклампсией (ПЭ). Обследовано 94 пациентки, 46 из которых дополнительно к гипотензивной терапии назначали НМГ подкожно по 2500 МЕ/сут. У всех обследованных изучали вариабельность сердечного ритма плода по данным неинвазивной электрокардиографии и фазовые портреты кровотока в вене пуповины. Применение бемипарина натрия у беременных с ПЭ позволило улучшить автономную нервную регуляцию гемодинамических процессов плода, что сопровождалось относительным восстановлением дыхательной синусовой аритмии, нивелированием гиперсимпатикотонии с оптимизацией состояния миокарда плода и пуповинной флегемодинамики [56].

Клиническая эффективность, длительность действия после подкожного введения и высокий профиль безопасности НМГ 2-го поколения бемипарина натрия послужили посылком для анализа опыта отечественных и зарубежных авторов по применению бемипарина натрия в акушерско-гинекологической практике

Наконец, в Ираке в 2015 г. проведено масштабное проспективное клиническое исследование, направленное на сравнение эффективности двух типов НМГ (бемипарин натрия и эноксапарин натрия), с целью снижения

частоты послеродовых ВТЭО. В исследование включено 7 020 женщин после вагинальных родов и после операции кесарево сечение. Все женщины имели факторы риска ВТЭО и были распределены на следующие, равные по численности ($n = 2.340$) группы: профилактика 3500 МЕ/день бемипарином натрия или 4000 МЕ/день эноксапарином натрия или без вмешательства (группа контроля). Частота возникновения ВТЭО оценивалась в течении 40 дней после родов. В итоге в группе женщин, получавших бемипарин, произошел один эпизод ВТЭО (0,042%); в группе женщин, получавших эноксапарин, – два (0,085%) и девять (0,384%) случаев тромбоза у женщин в контрольной группе ($p = 0,017$). Регрессионный анализ показал, что частота развития ВТЭО в послеродовом периоде у пациенток с идентифицированными факторами риска ниже в группе бемипарина ($OR = 0,106$; $95\%CL:0,013-0,838$) и эноксапарина ($OR = 0,226$; $95\%CL:0,049-1,049$) по сравнению с группой контроля. Однако использование бемипарина натрия оказалось, по мнению авторов, достоверно эффективнее при профилактике ВТЭО [57].

Применение бемипарина натрия у беременных с ПЭ позволило улучшить автономную нервную регуляцию гемодинамических процессов плода, что сопровождалось относительным восстановлением дыхательной синусовой аритмии, нивелированием гиперсимпатикотонии с оптимизацией состояния миокарда плода и пуповинной флэбогемодинамики

Имеющиеся клинические данные говорят о перспективности применения бемипарина натрия в акушерстве для профилактики тромбозов и осложнений гестации. Тем не менее видится необходимость проведения дополнительных сравнительных рандомизированных исследований по применению бемипарина натрия беременными женщинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзорной статье приводится позиция, основанная на многолетнем опыте оказания помощи женщинам с факторами тромбогенного риска и нереализованной

репродуктивной функцией. Предложенные подходы к пониманию проблемы тромбофилии можно изложить в следующих тезисах.

1. Большинство людей-носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают тромбозами на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии. Тем не менее наличие факторов тромбогенного риска часто приравнивается к тромбофилии, что приводит к гипердиагностике тромбофилии, особенно во время беременности, и ведет к необоснованной полипрагмазии. Очевидно, что тромбофилией могут быть обозначены лишь те состояния, которые проявили себя повторными тромбозами или большими акушерскими синдромами в индивидуальном анамнезе.
2. Между наличием факторов тромбогенного риска и клинической реализацией в виде тромбоза и/или акушерских осложнений выделяется состояние предтромбоза, часто описываемое как «гиперкоагуляционный синдром/состояние». Более оправданно использование альтернативного понятия «состояние тромбоцитической готовности», способного объединить в себе лабораторно выявляемую склонность к свертыванию крови и клинические признаки предтромбоза. Именно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах тромбогенного риска и их сочетании с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой.
3. Необходимо дистанцироваться от гипердиагностики тромбофилии и использования такого заключения как фатального и неуправляемого при объяснении тяжелых сосудистых осложнений и смерти больных в медицинской практике. Пути выхода из этого положения существуют, и они кроются в понимании и единстве терминологии, касающейся сути процесса, и учете возможностей управления факторами тромбогенного риска.

Определение целесообразности проведения гепаринопрофилактики во время беременности – один из ключевых и спорных вопросов в современном акушерстве. Востребование препарата НМГ 2-го поколения бемипарин натрия при этом пока ограничено в силу ряда причин, однако имеющийся клинический опыт его использования позволяет задуматься о его достоинствах и перспективах применения в акушерско-гинекологической практике. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус презенс. 2011.
2. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Чухарева Н.А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. *Акушерство и гинекология*, 2011, 2: 4-7.
3. Momot A, Taranenko I, Tsyvkina L, Semenova N, Molchanova I. The Risk Factors of Thrombogenic, Thrombophilia, and the Principle for Heparin Prophylaxis in Personalized Medicine. In: Özcan Başaran, Murat Biteker editors. *Anti-coagulation Therapy*. Croatia: InTech; 2016: 47-67.
4. Руководство по гематологии. 3-е изд. Под ред. Воробьева А.И., редактор. Т. 3. М.: ООО «Медико-технологическое предприятие Ньюдиамед», 2005.
5. Thrombophilia. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *IntAngiol*, 2013, 32(2): 188-200.
6. Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA. editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013: 205-239.
7. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 321-335.
8. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. *Br J Haematol*, 2006, 132(2): 171-196.
9. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ. et al. Is thrombophilia

- associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 469–478.
10. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*, 2016, 1: 33-40. DOI:10.21886/2219-8075-2016-1-33-40.
 11. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*, 2013, 2: 4-9.
 12. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В., Шахматов И.И. и др. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности. Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011.
 13. Hale SA, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM. Relationship between prepregnancy and early pregnancy uterine blood flow and resistance index. *Reprod Sci*, 2009, 16(11): 1091-1096.
 14. Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *Br J Anaesth*, 2009, 103(1): 147–56.
 15. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина*, 2012, 5: 22-29.
 16. Momot AP, Semenova NA, Belozerov DE, Trukhina DA, Kudina IY. The Dynamics of the hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery. *J Hematol Blood Transfus Disord*, 2016, 3: 005.
 17. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(3): 691–703.
 18. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*, 2012, 156(3): 366–373.
 19. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. 2015.
 20. Martinelli I, Battaglioli T, DeStefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al.; the GIT (Gruppo Italiano Trombofilia). The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(3): 494–498.
 21. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 321–335.
 22. Urato AC, Norwitz ER. A guide towards pregnancy management of defective implantation and placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(3): 367-387.
 23. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(3): 193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
 24. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22(8): 633-635.
 25. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6): 844S-886S. DOI 10.1378/chest.08-0761.
 26. Wang X, Bai T, Liu S et al. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100789. doi:10.1371/journal.pone.0100789. eCollection 2014.
 27. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 мая 2014 г. № 15-4/10/2-3792.
 28. Шамаков Р.Г., Кирищенко П.А., Пырегов А.В., Виноградова М.А., Баев О.Р., Кан Н.Е. и др. Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. Краткий протокол. *Акушерство и гинекология*, 2015, 4: 1-2.
 29. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2015, 1: 36-48.
 30. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цыпкина Л.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом. *Проблемы репродукции*, 2012, 18(6): 47-55.
 31. Martinez-Zamora MA, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Civico S, Francisco Carmona F. et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod*, 2011, 26(5): 510-516.
 32. Westerlund E, Henriksson P, Wallén NH, Hovatta O, Rodriguez-Wallberg K, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res*, 2012, 130(4): 649-653.
 33. Focus on Reproduction. News letter of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2011 Jan. <http://www.eshre.eu>.
 34. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2011, 118(10): 2670-2678.
 35. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*, 2009, 24(6): 1267-1287.
 36. Момот А.П., Лыдина И.В., Зоренко В.Ю., Борисова О.Г., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция. *Гематология и трансфузиология*, 2013, 2: 18-22.
 37. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Benimerei Z, Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*, 2008, 11(4): 246-253.
 38. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost*, 2009, 102(2): 360-370.
 39. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess*, 2006, 10(11): 1-110.
 40. American Society of Reproductive Medicine. Birmingham. Alabama. Antiphospholipid Antibodies Do Not Affect IVF Success. *Fertil Steril*, 2008, 90: S172-173.
 41. Nelson SM. Is placental haemostasis relevant to recurrent implantation failure? *Thromb Res*, 2011, 127(3): S93-95.
 42. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoglu MC, Gorkemli H, Balci O. et al. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest*, 2009, 67(2): 109-112.
 43. Khizroeva D, Bitsadze V. Clinical value of thrombophilia diagnostics in women with repeated IVF failure. *J Thromb Res*, 2012, 130(1): S160.
 44. Zaynulina M, Mirashvili M. The prevalence of congenital and acquired thrombophilia and hyperhomocysteinemia in women with repeated in vitro fertilization failure. *J Thromb Res*, 2012, 130(1): S160.
 45. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. 2015.
 46. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E. et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*, 2014, 123(6): 822-828.
 47. Матюшкин А.И., Нуреев М.В., Ройтман Е.В., Андрианова М.Ю. Применение бемипарина в хирургии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Хирургия*, 2013, 1: 5-8.
 48. Gonzalez JM. Use of bempiparin in pregnancy and puerperium. LAB. FCOS. ROVI S.A. *MEDICAL DPT*, 2012, 1270(2): 1–2.
 49. Kakkar VV. A decade of contribution to therapeutic progress: bempiparin in the management of venous thromboembolism. Foreword. *Drugs*, 2010, 70(2): 1-2.
 50. Santamaria A, Vila J, Marco A et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(2): P-W-587.
 51. Alalaf S. Bempiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 641–647.
 52. Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(3): 373–380.
 53. Лыдина И.В. Опыт использования бемипарина натрия для повышения результативности экстракорпорального оплодотворения. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2012, 52(4): 41-44.
 54. Cruz M, Fernández-Alonso AM, Rodríguez I, Garrigosa L, Caño A, Carretero P et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bempiparin. *Obstet Gynecol Int*, 2011, 2011: 548327.
 55. Бudyкина Т.С., Сидоркина М.И., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Эффективность применения бемипарина у беременных с хронической болезнью почек разных стадий. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 31: 4-11.
 56. Лaxно И.В. Состояние плода под влиянием антикоагулянтной терапии у беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология*, 2014, 5: 27-32.
 57. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS, Al Tawil NG. Bempiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 72. doi: 10.1186/s12884-015-0515-2.