

Л.А. ОЗОЛИНЯ¹ д.м.н., профессор Н.Р. ОВСЕПЯН², д.м.н.¹Российский национальный исследовательский институт им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва²Медицинская компания «ИНВИТРО», Москва

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В статье обсуждается вопрос применения комплексной терапии при привычном невынашивании беременности, включающей, помимо гормональной поддержки, коррекцию гиперкоагуляционных и тромбофилических изменений гемостаза, нередко ассоциирующихся с хронической вирусной инфекцией. Проведено исследование эффективности применения в составе комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности в первом триместре, эноксапарина натрия, вводимого подкожно, в сравнении с пероральным применением дипиридамола. Проведен анализ изменений гемостазиограммы и результатов лечения у данного контингента пациенток.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, хроническая вирусная инфекция, гиперкоагуляция, тромбофилия, низкомолекулярный гепарин, эноксапарин натрия, дипиридамол.

Л.А. OZOLINYA¹ MD, Prof., N.R. OVSEPYAN², MD,¹Pirogov Russian National Research Institute of the Ministry of Health of Russia²Medical Company INVITRO, Moscow

CORRECTION OF HEMOSTASIS CHANGES IN RECURRENT MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH CHRONIC VIRAL INFECTION

The article considers the issues of the complex therapy for recurrent miscarriage, including in addition to hormonal support, correction of hypercoagulation and thrombophilic changes of hemostasis, that are often associated with the chronic viral infection. The study of effectiveness of sodium enoxaparine use as part of the complex therapy aimed to prolong the pregnancy in the first trimester, subcutaneous injections of sodium enoxaparine compared to the peroral use of dipyridamol. The hemostasiogram changes and therapeutic outcome were analyzed in this cohort of patients.

Keywords: recurrent miscarriage, chronic viral infection, hypercoagulation, thrombophilia, low-molecular heparin, sodium enoxaparine, dipyridamol.

Физиологическая беременность развивается на фоне постепенно прогрессирующей гиперкоагуляции, которая не приводит к возникновению тромбозов сосудов, так как ей противостоят естественные антикоагулянты и фибринолитическая система. Физиологическая гиперкоагуляция обеспечивает оптимальные условия для плацентации, а в конце беременности и при родах (совместно с хорошей сократительной способностью миометрия) – надежный гемостаз и остановку кровотечения в раннем послеродовом периоде [1]. Под тромбофилией (термин введен Эгбергом в 1965 г.) понимают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся склонностью к тромбозам сосудов и приводящие к ишемии органов. Согласно отечественной классификации, выделяют тромбофилии генетически обусловленные (первичные) и приобретенные (вторичные) [2].

Вместе с тем, благодаря современным методам лабораторной диагностики, в настоящее время нередко у беременных выявляют нарушения в состоянии физиологической гиперкоагуляции, особенно у пациенток с хронической вирусной инфекцией. При циркуляции антител к вирусу простого герпеса (ВПГ 1, 2, 6-го типов), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и другим у беременных отмечается нарастание гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов темпами,

опережающими физиологические изменения гемостаза при беременности. Уже в первом триместре беременности определяется состояние свертывающей системы крови, характерное для второго-третьего триместра беременности, что приводит к истощению антикоагулянтной и фибринолитической систем, тромбированию сосудов хориона и отслойке плодного яйца, в результате чего у многих пациенток с хронической вирусной инфекцией развивается привычное невынашивание беременности [3–5].

Целью нашего исследования явился анализ эффективности комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности у пациенток с хронической вирусной инфекцией и привычным невынашиванием, включающей коррекцию гемостаза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 100 беременных с привычным невынашиванием на фоне хронической вирусной инфекции в первом триместре, с одноплодной беременностью и сроком 6–8 недель гестации при поступлении. Диагноз начавшегося выкидыша ставили согласно Клиническим рекомендациям (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения», утвержденным Министерством здравоохранения России 07.06.2016 за №15-4/10/2-3482 [6]. При этом опирались

на клинические данные, результаты инструментального и лабораторного обследований. Всем пациенткам при поступлении проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), подтверждающее наличие плодного яйца в матке, обращая внимание на соответствие размеров плодного яйца сроку гестации, наличие сердцебиения, отслойку хориона. В дальнейшем УЗИ повторяли при необходимости через 7 и/или 14 дней, а при экстренной ситуации – чаще. Лабораторное исследование было всесторонним и включало микробиологические исследования и гемостазиограмму. Исследование состояния свертывающей системы крови (гемостазиограмму) до поступления в стационар пациентки проводили в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по индивидуальным договорам.

При поступлении, в связи с диагностированным начавшимся выкидышем, беременным по их желанию и информированному согласию назначали комплексную терапию, направленную на сохранение беременности. При выраженных кровянистых выделениях из половых путей с гемостатической целью однократно вводили внутривенно капельно транексамовую кислоту в дозе 500–1 000 мг. Всем пациенткам с целью гормональной поддержки назначали (или продолжали уже ранее назначенный) гестагенный препарат. Дидрогестерон назначали по 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов, а далее переходили, в связи с привычным невынашиванием беременности, на двукратное введение по 10 мг. Микронизированный прогестерон назначали интравагинально по 100–200 мг 2 р/сут. Вопрос о прекращении гормональной терапии в дальнейшем (после выписки из стационара) решал врач акушер-гинеколог женской консультации, опираясь на известные Клинические рекомендации (протокол) [6].

В 1-ю группу проспективного исследования были включены 63 пациентки, которым в состав комплексной терапии, помимо гормональной поддержки (дидрогестерон или микронизированный прогестерон), на основании лабораторных данных при установленной гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания был включен препарат эноксапарин натрия (Клексан®). Препарат назначали подкожно в низких профилактических дозах в течение двух и более недель. При выборе дозировки ориентировались на приложение 6 Клинических рекомендаций (протокол) «Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии», утвержденное Министерством здравоохранения РФ 27.05.2014 за №15-4/10/2-3792 [7]. Согласно данному нормативному документу, при массе тела пациентки менее 50 кг ей вводили подкожно 1 р/сут 20 мг эноксапарина натрия, при массе тела 51–90 кг доза вводимого препарата составляла 40 мг. Во 2-ю группу ретроспективного исследования вошли 37 пациенток, ранее находившихся на стационарном лечении с аналогичным диагнозом: «Начавшийся выкидыш», которым, помимо гормональной поддержки, при поступлении с целью коррекции гемостаза назначали дипиридамол по 25 мг 3 р/сут.

Группы беременных были сопоставимы по возрасту: в первой группе средний возраст составил $29,2 \pm 1,3$; во второй группе – $28,1 \pm 1,5$ года ($p > 0,05$). Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы были сопоставимы и по другим анализируемым параметрам. Из экстрагенитальных заболеваний в 1-й группе встречались: хронический гастрит – у 9 (14,3%), хронический колит – у 7 (11,1%), хронический пиелонефрит – у 8 (12,7%) пациенток. Во 2-й группе хронический гастрит выявлен у 6 (16,2%), хронический колит – у 4 (10,8%), хронический пиелонефрит – у 5 (13,5%) обследованных беременных ($p > 0,05$).

Акушерский анамнез: все обследованные пациентки были повторно беременные, нерожавшие и имели от 3 до 5 самопроизвольных выкидышей в анамнезе, каждый из которых сопровождался выскабливанием стенок полости матки. Гинекологический анамнез: дисфункция яичников репродуктивного возраста встречалась в 1-й группе в 7 (11,1%), во 2-й – в 5 (13,5%) наблюдениях ($p > 0,05$); эктопия шейки матки – у 10 (15,9%) и 6 (16,2%) пациенток соответственно ($p > 0,05$). Бактериальный вагиноз диагностирован в анамнезе почти у половины всех обследованных: у 30 (47,6%) и 17 (45,9%), кандидоз влагалища – у 17 (27,0%) и 10 (27,0%) пациенток ($p > 0,05$). От хламидийной инфекции ранее лечились 12 (19,0%) и 6 (16,2%) пациенток; от трихомонадной инфекции – 8 (12,7%) и 4 (10,8%) обследованных беременных ($p > 0,05$).

У всех обследованных пациенток ранее была диагностирована хроническая вирусная инфекция. Так, циркуляция антител класса IgG к ВПГ 1, 2, 6-го типов выявлена у 33 (52,4%) и 20 (54,0%) пациенток 1-й и 2-й групп; к ЦМВ – в 25 (39,7%) и 16 (43,2%); к ВЭБ – в 5 (7,9%) и 3 (8,1%) наблюдениях соответственно ($p > 0,05$). У трети обследованных пациенток первой и второй групп отмечалось наличие сочетанной хронической вирусной инфекции (ВПГ + ЦМВ; ВПГ + ВЭБ; ЦМВ + ВЭБ; ВПГ + ЦМВ + ВЭБ). Также в анамнезе была диагностирована транзиторно протекавшая папиллома-вирусная инфекция в 9 (14,2%) и 5 (13,5%) наблюдениях соответственно ($p > 0,05$). При микробиологических (бактериоскопическое и бактериологическое) исследованиях отделяемого из цервикального канала и со стенок влагалища при настоящей беременности были выявлены: бактериальный вагиноз – у 6 (9,5%) и 3 (8,1%); неспецифический кольпит – у 7 (11,1%) и 5 (13,5%); грибковый кольпит – у 5 (7,9%) и 4 (10,8%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). Методом ПЦР-диагностики отделяемого влагалища при данной беременности обнаружены: ВПГ 1-го, 2-го типов у 2 (3,2%) и 1 (2,7%); ЦМВ – у 3 (4,8%) и 2 (5,4%); *Chlamydia trachomatis* – у 2 (3,2%) и 1 (2,7%); *Ureaplasma urealyticum* – у 10 (15,9%) и 7 (18,9%); *Mycoplasma genitalium* – у 5 (7,9%) и 3 (8,1%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). У большинства пациенток выявленная инфекция была в виде ассоциаций бактерий, вирусов, уреа- и микоплазм. Санацию влагалища, учитывая первый триместр беременности, проводили 0,01%-ным раствором мирамистина в течение 2 недель, обладающего широким спектром антибактериального,

противовирусного и противогрибкового действия. Далее пациенткам рекомендовали интравагинальное введение препарата с активированной глицирризиновой кислотой, имеющего иммуномодулирующие, противовирусные и противовоспалительные свойства. Данные препараты для местного применения при наличии показаний разрешены в первом триместре беременности.

Результаты и их обсуждение

Все беременные, включенные в исследование, имели привычное невынашивание беременности на фоне хронической вирусной инфекции. При анализе гемостазиограммы у них выявлены изменения в состоянии свертывающей системы крови в виде гиперкоагуляции, активации внутрисосудистого свертывания и/или гиперагрегации тромбоцитов. Результаты гемостазиограммы до коррекции гемостаза представлены в *таблице 1*.

цитов было нормальным в обеих группах: у пациенток 1-й группы оно составило $223,6 \pm 24,8 \times 10^9/\text{л}$, у пациенток 2-й группы – $238,6 \pm 11,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Изначальное отсутствие тромбоцитопении свидетельствовало об удовлетворительном состоянии сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Согласно современным представлениям, инфекционные агенты, особенно вирусы (ВПГ 1, 2, 6-го типов; ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ и др.), хламидии, микоплазмы, могут нарушать состояние свертывающей системы крови как при остром, так и при хроническом течении инфекционного процесса. При острой стадии заболевания данные микроорганизмы способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов и нарушению нормального влияния эндотелия на состояние свертывающей системы крови [3–5]. При острой ВПГ-инфекции или обострении хронической герпетической инфекции в начале беремен-

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы у обследованных пациенток до лечения

| Показатели гемостазиограммы | 1-я группа (n = 63) | 2-я группа (n = 37) | Референсные интервалы для беременных в 1-м триместре |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Фибриноген, г/л | $4,89 \pm 0,5$ | $4,93 \pm 0,4$ | 1,8–4,7 |
| Протромбиновое время, сек | $13,1 \pm 0,1$ | $12,9 \pm 0,5$ | 11–16 |
| Протромбин по Квику, % | $106,9 \pm 8,8$ | $101,4 \pm 10,1$ | 80–120 |
| МНО | $0,97 \pm 0,1$ | $1,01 \pm 0,2$ | 0,8–1,2 |
| АЧТВ, сек | $18,7 \pm 0,1$ | $19,3 \pm 0,2$ | 20–40 |
| Тромбоэластограмма (г+к), мм | $10,5 \pm 0,6 +$ $+ 5,6 \pm 0,2$ | $12,5 \pm 2,0 +$ $+ 3,8 \pm 1,8$ | 21–27 |
| Тромбоэластограмма (Ма), мм | $55,1 \pm 3,1$ | $50,8 \pm 2,9$ | 40–48 |
| Тромбоэластограмма (ИТП), у.е. | $24,4 \pm 1,8$ | $20,7 \pm 2,7$ | 6–12 |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, % | $65,8 \pm 2,9$ | $70,3 \pm 3,1$ | 50–75 |
| Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, % | $78,4 \pm 1,5$ | $76,9 \pm 1,1$ | 50–75 |
| Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % | $63,8 \pm 5,1$ | $68,0 \pm 8,1$ | 50–75 |
| Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % | $85,2 \pm 3,8$ | $80,1 \pm 1,7$ | 50–75 |
| D-димер, мкг/л | $1385,8 \pm 84,6$ | $1208,5 \pm 20,7$ | 10–550 |
| Антитромбин III, % | $90,3 \pm 8,5$ | $101,5 \pm 10,2$ | 75–125 |
| РКМФ | отрицательный | отрицательный | отрицательный |

Как видно из *таблицы 1*, у обследованных беременных отмечалась гиперкоагуляция по данным АЧТВ и ТЭГ; активация внутрисосудистого свертывания крови по данным D-димера и повышение ристомидин- и эпинефрин-агрегации тромбоцитов. Достоверных различий между группами не отмечено.

Также всем пациенткам проводили клинический анализ крови, где, помимо всех прочих показателей, обращали внимание на число тромбоцитов. Среднее число тромбо-

ности реализация иммунного ответа в организме беременной осуществляется преимущественно по Th1-типу. Повышение Th1-цитокинов (в т. ч. ИФН- γ) усиливает выработку простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, приводит к усилению сокращений миометрия и возможному выкидышу. Кроме того, цитокины Th1-пути усиливают выработку прокоагулянтов, переход протромбина в тромбин, образование тромбов в сосудах трофобласта [3, 4, 8]. А тромбин – это многофункциональная протеаза, которая

не только участвует в процессе свертывания крови и тромбообразовании, но и повышает сократительную активность гладкой мускулатуры, в том числе мышечного слоя стенки сосудов, кишечной стенки и миометрия. Зарубежные исследования показали, что при назначении ингибитора тромбина – гепарина снижается не только способность крови к свертыванию, но и уменьшается сократительная активность гладкой мускулатуры, в частности миометрия [8–10].

При хронической вирусной инфекции (ВПГ 1, 2, 6-го типов; ЦМВ; ВИЧ и др.) имеет место постоянная выработка и циркуляция противовирусных антител, что, в свою очередь, сопровождается активацией гемостаза и создает эффект тромбофилии [3, 11–14]. У беременных с хронической вирусной инфекцией уже в начале беременности может быть выявлена гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, не соответствующая сроку гестации, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности, что может в дальнейшем явиться предпосылкой к развитию синдрома ДВС крови и другим тяжелым акушерским осложнениям [5, 12]. Поэтому назначение антикоагулянтов для коррекции гемостаза таким пациенткам с современной точки зрения является патогенетически оправданным [11–13]. В акушерской практике в России, согласно Клиническим рекомендациям (протоколу) «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии», утвержденным Министерством здравоохранения РФ в 2014 г., по показаниям могут применяться низкомолекулярные гепарины: эноксапарин, далтепарин и надропарин в различных дозах: от низких профилактических до терапевтических [7].

В нашем исследовании мы использовали препарат эноксапарин натрия (Клексан®), так как это низкомолекулярный гепарин, произведенный путем деполимеризации из стандартного гепарина; химически – это гликозоаминогликан со средней молекулярной массой 4500 дальтон. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой антиХа-активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой антиIIa- или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (AT-III), обеспечивая антикоагулянтную активность. Кроме антиХа-/IIa-активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает AT-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания: фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровотоке. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом [15]. Также, по данным клинических наблюдений в России и за рубежом, не отмечено отрицательного влияния данного препарата на плод и новорожденного. В сравнении с нефракционированным гепарином эноксапарин оказывает более слабое воздействие на деятельность тромбоцитов, на агрегацию и первичный гемостаз, поэтому на фоне его введения риск геморрагических осложнений достоверно ниже [15].

При назначении низких (профилактических) дозировок не вызывает сильного удлинения АЧТВ. Средняя максимальная антиХа-активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 антиХа МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1 и 1,5 мг/кг соответственно. $T_{1/2}$ составляет 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения препарата), но антиХа-свойства проявляются еще в течение 18 часов, поэтому данный препарат можно назначать 1–2 р/сут [15]. При назначении низких доз низкомолекулярного гепарина специальный контроль за показателями системы гемостаза и числом тромбоцитов не требуется [7]. В нашем исследовании всем пациенткам 1-й группы назначали эноксапарин в низких профилактических дозах.

Заслуживают внимания также данные [5, 12, 16], что низкомолекулярные гепарины обладают еще и противовоспалительным действием, которое осуществляется за счет ингибирования лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий, антицитокиновых свойств (подавление экспрессии ФНО- α) и подавления экспрессии тканевого фактора (TF) на эндотелии. Учитывая возможность наличия хронического эндометрита у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне хронической вирусной инфекции и обострения хронического эндометрита с началом имплантации плодного яйца, противовоспалительный эффект НМГ являются также полезным [9, 8, 16].

Физиологическая гиперкоагуляция обеспечивает оптимальные условия для плацентации, а в конце беременности и при родах (совместно с хорошей сократительной способностью миометрия) – надежный гемостаз и остановку кровотечения в раннем послеродовом периоде. Под тромбофилией (термин введен Эгбергом в 1965 г.) понимают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся склонностью к тромбозам сосудов и приводящие к ишемии органов. Согласно отечественной классификации, выделяют тромбофилии генетически обусловленные (первичные) и приобретенные (вторичные)

Все пациентки хорошо переносили назначенное лечение, не было констатировано побочного действия назначенных препаратов или тромботических осложнений. Некоторое транзиторное увеличение кровяных выделений из половых путей у половины пациенток первой группы расценивали как опорожнение ретрохориальной гематомы, что подтверждали данные повторного УЗИ, проводимого в динамике. Благодаря проводимому лечению сохранить желанную беременность удалось у 51 (80,9%) и 22 (59,4%) пациенток первой и второй групп соответственно ($p < 0,05$). Достоверно более низкий процент сохранения беременности во 2-й группе пациенток,

анализируемой ретроспективно, с нашей точки зрения, объясняется не совсем адекватно проводимой в прошлые годы коррекцией гемостаза у пациенток с имеющимися гиперкоагуляцией и активацией внутрисосудистого свертывания крови. От назначения антикоагулянтов беременным в ретроспективно оцениваемой группе лечащих врачей сдерживало наличие кровяных выделений из половых путей. Пациенткам этой группы после внутривенного введения транексамовой кислоты назначали препарат дезагрегантного действия дипиридамола, который расценивали как менее опасный в плане геморрагических осложнений [17]. Однако, как показал анализ гемостазиограммы, коррекции коагуляционного звена гемостаза при назначении дипиридамола у большинства пациенток не отмечалось, что увеличивало риск тромбоза сосудов хориона с прогрессирующей его отслойкой. Потери беременности отмечались в подавляющем большинстве случаев в первые трое суток от начала лечения. Вместе с тем при сравнении результатов лечения обследованных нами пациенток с результатами лечения пациенток с аналогичным диагнозом 7–10 лет назад, по данным годовых отчетов, видно, что полученные результаты сохранения беременности (в 1-й группе – 80,9%; во 2-й – 59,4%) достоверно выше, чем при полном отсутствии коррекции гемостаза. Данные архива клиники свидетельствуют, что сохранить беременность в гинекологическом стационаре, оказывающем экстренную помощь

при начавшемся выкидыше, удавалось лишь у 46–50% пациенток, поступавших с данным диагнозом.

Повторное исследование состояния гемостаза выполнено у пациенток, продолжавших лечение, направленное на сохранение беременности, через 2 недели от начала проведения комплексной терапии. Результаты гемостазиограммы представлены в *таблице 2*.

При циркуляции антител к вирусу простого герпеса (ВПГ 1, 2, 6-го типов), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и другим у беременных отмечается нарастание гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов темпами, опережающими физиологические изменения гемостаза при беременности

При сравнении результатов гемостазиограммы у обследованных нами пациенток, получавших лечение, направленное на пролонгирование беременности (*табл. 2*), видны достоверные различия между группами по показателям АЧТВ, ТЭГ и D-димера, которые свидетельствуют о снижении активации внутрисосудистого свертывания и гиперкоагуляции в 1-й группе пациенток, получавших низкомолекулярный гепарин, по сравнению со 2-й группой пациенток, получавших дипиридамола.

Таблица 2. Показатели гемостазиограммы через 2 недели от начала лечения

| Показатели гемостазиограммы | 1-я группа (n = 51) | 2-я группа (n = 22) | Референсные интервалы для беременных в 1 триместре |
|---|------------------------------|-----------------------------|--|
| Фибриноген, г/л | 4,4 ± 0,3 | 4,8 ± 0,1 | 1,8–4,7 |
| Протромбиновое время, сек | 14,2 ± 0,5 | 15,9 ± 0,1 | 11–16 |
| Протромбин по Квику, % | 100,2 ± 3,8 | 90,1 ± 6,4 | 80–120 |
| МНО | 0,8 ± 0,1 | 0,91 ± 0,2 | 0,8–1,2 |
| АЧТВ, сек | 22,7 ± 0,2* | 18,1 ± 0,1 | 20–40 |
| Тромбоэластограмма (г+к), мм | 18,5 ± 0,1 + + 8,0 ± 0,3* | 14,5 ± 1,9 + + 5,8 ± 0,8 | 21–27 |
| Тромбоэластограмма (Ма), мм | 45,1 ± 1,8* | 50,8 ± 0,1 | 40–48 |
| Тромбоэластограмма (ИТП), у.е. | 14,4 ± 0,8* | 24,4 ± 1,7 | 6–12 |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, % | 63,9 ± 0,9 | 60,3 ± 0,1 | 50–75 |
| Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, % | 70,4 ± 0,5 | 66,9 ± 3,4 | 50–75 |
| Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % | 60,0 ± 0,3 | 58,0 ± 2,4 | 50–75 |
| Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % | 68,0 ± 0,8 | 70,1 ± 0,3 | 50–75 |
| D-димер, мкг/л | 785,8 ± 84,6* | 1128,5 ± 40,5 | 10–550 |
| Антитромбин III, % | 100,2 ± 9,0 | 109,5 ± 10,2 | 75–125 |
| РКМФ | отрицательный | отрицательный | отрицательный |

* Достоверные различия между группами пациенток (p < 0,05).

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ¹⁻³

Клексан® – низкомолекулярный гепарин

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 500 миллионов пациентов³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20, 40, 60, 80, 100 мг эноксапарина натрия.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескоронному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутривенно. Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 или 40 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа: при высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при однократном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают с внутривенного болюсного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно: см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST: не применяется первоначальное болюсное введение. Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное большое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты (за исключением случаев проведения хирургического вмешательства по этому поводу), недавно перенесенный геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом в условиях *in vitro* на антитромбоциттарные антитела в присутствии эноксапарина натрия; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушениях гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; эндокардите бактериальном (остром или подостром); перикардите или перикардальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза; гепарин-индуцированной тромбоцитопении (в анамнезе) в сочетании с тромбозом или без него. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдения, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в терапевтических дозах. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечений. Пациенты с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий. До сих пор нет общего мнения по коррекции дозы. Этих пациентов следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перевести больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). Чрескоронная коронарная ангиопластика: см. полную инструкцию по препарату. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, декстранами, системными глюкокортикостероидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами) возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и период грудного вскармливания:** применять Клексан® во время беременности следует только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения (в том числе желудочно-кишечные, внутримозговые), гематомы, боль и отек в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд. Повышенные активности «печеночных» ферментов, главным образом повышение активности трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протамин сульфата. 1 мг протамин сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). Регистрационный номер: П. № 014462/01. **Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.**

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=enoxyarin> Последний доступ: 01.12.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®, пер. уд. П. № 014462/01-150916. 3. http://en.sanofi.com/Images/45889_Sanofi_20_F_2015_V2.pdf Последний доступ: 18.01.2017.

Препарат дипиридамола, как известно, на коагуляционное звено гемостаза не действует, но имеет дезагрегантные, сосудорасширяющие и иммуномодулирующие свойства, которые могут положительно влиять на изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене свертывающей системы крови [17]. Как видно из представленной *таблицы 2*, у пациенток 2-й группы, получавших дипиридамола, агрегация тромбоцитов действительно нормализовалась, если сравнить эти показатели с таковыми до начала лечения. Вместе с тем отмечена нормализация степени агрегации тромбоцитов и в 1-й группе пациенток, которые получали низкомолекулярный гепарин, так как данный препарат, согласно инструкции, помимо антикоагулянтного, проявляет и слабое дезагрегантное действие (*табл. 2*). Важно отметить отсутствие выраженных подкожных гематом в местах введения надрупина кальция у пациенток, получавших данный препарат в низких профилактических дозах, что свидетельствует о мягком действии, не сопровождающемся выраженной гипокоагуляцией. Форма выпуска эноксапарина в шприце с тонкой иглой позволяет пациенткам после предварительного инструктажа при необходимости самостоятельно вводить назначенный врачом препарат в амбулаторных условиях. Среди наших пациенток почти половина беременных были выписаны домой с рекомендациями продолжить введение низкомолекулярного гепарина в амбулаторных условиях с последующим контролем гемостазиограммы через 2 недели. Также всем пациенткам рекомендовали в ближайшее время провести обследование для исключения наследственной и приобретенной тромбофилии высокого риска: мутации фактора V (Leiden), фактора II (протромбин, G20210A), наследственного дефицита анти-тромбина III, протеинов C, S, антифосфолипидного синдрома. При выявлении у пациенток наследственной тромбофилии высокого риска или антифосфолипидного синдрома им показано назначение НМГ всю беременность и 6 недель после родов [7, 18]. При отсутствии наследственной тромбофилии высокого риска или АФС курс НМГ, с нашей точки зрения, у пациенток с диагностированной гиперкоагуляцией и активацией внутрисосудистого свертывания на фоне хронической вирусной инфекции может быть кратковременным (но не менее 14 дней).

Согласно современным представлениям, инфекционные агенты, особенно вирусы (ВПГ 1, 2, 6-го типов; ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ и др.), хламидии, микоплазмы, могут нарушать состояние свертывающей системы крови как при остром, так и при хроническом течении инфекционного процесса

Кроме обследования на наличие тромбофилии высокого риска, пациенткам с привычным невынашиванием мы также рекомендовали определение уровня гомоцистеина в крови. Повышение уровня гомоцистеина более

10 мкмоль/л в первом триместре беременности, по данным многих зарубежных и отечественных исследований, может приводить к порокам развития у плода, а также способствовать тромбообразованию сосудов хориона, что может способствовать самопроизвольному выкидышу. Наши исследования показали, что хроническая вирусная инфекция у беременных может сочетаться с гипергомоцистеинемией легкой или средней степени тяжести [19, 20]. Согласно рекомендациям ВОЗ и FIGO (2015), а также приказу Минздрава России №572 [21, 22],

При острой ВПГ-инфекции или обострении хронической герпетической инфекции в начале беременности реализация иммунного ответа в организме беременной осуществляется преимущественно по Th1-типу

всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки (2–3 мес.) в течение всей беременности и лактации рекомендуется принимать 400 мкг фолиевой кислоты. Пациенткам и их партнерам, относящимся в группу умеренного риска по развитию пороков нервной трубки и сердца у плода, а также пациенткам с легкой гипергомоцистеинемией следует рекомендовать 800–1 000 мкг/сут фолиевой кислоты начиная за 2–3 мес. до наступления беременности [19, 22]. Для коррекции уровня гомоцистеина таким беременным можно рекомендовать, например, поливитаминно-минеральный комплекс Витрум пренатал форте, который содержит сбалансированный комплекс витаминов группы В (В2, В6, В9, В12) в оптимальных дозировках и полный комплекс антиоксидантов, он подходит для длительного непрерывного приема в комплексной профилактике тромбозов сосудов. Доза фолиевой кислоты в данном лекарственном препарате составляет 800 мкг, что достаточно для купирования легкой гипергомоцистеинемии. Беременным высокого риска, у которых (или их партнеров) в анамнезе уже выявлялись пороки нервной трубки у плода или тяжелая гипергомоцистеинемия, допустимо применение лечебных доз фолатов в суточной дозе до 4 000 мкг (до 1 000 мкг в составе витаминно-минеральных комплексов и 3 000 мкг в виде «чистой» фолиевой кислоты) [20, 22].

В последние годы получены также убедительные данные о влиянии тромботической микроангиопатии на развитие акушерской патологии как в первой, так и во второй половине беременности. Доказано, что у определенной части беременных тромботическая микроангиопатия связана с имеющимся в организме дефицитом магния [23, 24]. Есть сведения о пользе назначения пациенткам с дефицитом магния до и во время беременности препарата цитрата магния, который обладает, помимо всех известных полезных свойств, легким антиагрегантным эффектом, необходимым для профилактики тромботической микроангиопатии [23, 24].

Повторные микробиологические исследования, проведенные в обеих группах обследованных пациенток после окончания санации влагалища, свидетельствовали об эффективности проведенной терапии и наличии нормоценоза влагалища у 60 (95,2%) и 35 (94,6%) пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно. Дисбиоз влагалища отмечен у пациенток, самостоятельно прервавших лечение, поэтому им была назначена санация влагалища повторно.

Таким образом, при назначении комплексного лечения беременным с привычным невынашиванием на фоне хронической инфекции, целесообразно учитывать данные исследования гемостаза, так как система свертывания крови чутко реагирует на наличие в организме инфекции и воспалительного процесса. Чаще всего при этом отмечается гиперкоагуляция и активация внутрисосудистого свертывания, что приводит к тромбированию сосудов хориона, а активация провоспалительного цитокинового звена способствует отслойке плодного яйца от стенки матки. Адекватно назначенная коррекция гемостаза (НМГ – при гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания, дезагреганты – при гиперагрегации тромбоцитов) сохраняет возможность адекватного кровоснабжения плодного яйца.

При выборе НМГ необходимо быть уверенным в предсказуемом действии препарата.

Так в сравнительных клинических исследованиях оригинального эноксапарина и его биоаналогов показано, что воспроизведенные препараты по-разному расщепляются гепариназой, а это свидетельствует о возможных различиях в структуре некоторых олигосахаридов, входящих в их состав, обладают неодинаковой анти-Ха активностью, поразному влияют на высвобождение ингибитора тканевого фактора и активацию тромбининдуцируемого ингибитора фибринолиза. Биоаналоги продемонстрировали существенные отклонения от оригинального препарата в способности ингибировать образование фибринового тромба и генерацию тромбина, а также в иммуногенности [25]. Также можно надеяться и на неспецифические противовоспалительные (иммуномодулирующие) свойства современных НМГ и дезагрегантов, столь необходимые пациенткам с привычным невынашиванием на фоне хронических вирусных инфекций. Поэтому комплексная терапия, направленная на сохранение беременности при угрожающем или начавшемся выкидыше, включающая гормональную поддержку и коррекцию гемостаза, а также витаминотерапию и препарат магния, может расцениваться как патогенетическая, обладающая явными преимуществами перед симптоматической терапией или выжидательной тактикой, и имеет право на более широкое применение в практическом здравоохранении.



ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 57, 180-212.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. М.: изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. с. 51-1044, с. 216.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихин К.Н. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. *Проблемы репродукции*, 2009, 15(1): 25-35.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.И., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(1): 1-6.
5. Макария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. Изд-во «Триада-Х». М., 2004. 80с.
6. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. 32 с.
7. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (Протокол). М., 2014. 32с.
8. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation network of hormones, cytokines, and growth factors. *J. Endocrinol.*, 2011, 210: 5-14.
9. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2013, 68(6): 445-466.
10. Fitzgibbon J, Morrison JJ, Smith TJ et al. Modulation of human uterine smooth muscle cell collagen contractivity by thrombin, Y-27632, TNF- α and indomethacin. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2009, 10: 1186.
11. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмуллина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? *Журнал акушерства и женских болезней*, 2010, LIX(1): 18-30.
12. Макария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: МИА, 2006. 470с.
13. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. 536 с.
14. Юдаев В.Н., Серова О.Ф., Трифонова И.А. и др. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь. *Вестник последипломного медицинского образования*, 2010, 1: 36-38.
15. Инструкция по применению клексана. Доступно 15.06.17. по: https://www.vidal.ru/drugs/clexane_9446.
16. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomized multicentre trial. *Thromb. Haemostas.*, 2011, 105: 295-301.
17. Инструкция по применению курантила. Доступно 15.06.17. по: https://www.vidal.ru/drugs/curanlyl_n_25_428.
18. Sater MS, Finam RR, Abu-Hijleh FM et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β 2 glycoprotein 1 and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestation weeks. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2012, 163: 170-174.
19. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков К.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *РМЖ*, 2014, 22(1): 27-34.
20. Озолина Л.А., Кашежева А.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией. *Гинекология*, 2013, 2: 67-70.
21. Приказ Министерства здравоохранения России от 01.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» №572, с.46. Доступно 15.06.17. по: <https://www.base.garant.ru/70352632>.
22. Стуров В.Г. Стратегия фолатной профилактики репродуктивных потерь: от прегравидарной подготовки к рациональному ведению беременности. Тезисы III Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (9-11 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург). М.: Status Praesens, 2017: 68-69.
23. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008, 8: 10-15.
24. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*, 2014, 8(2): 6-10.
25. Зырянов С.К. и соавт. *Терапевтический Архив* 2016; 12: 119-125