

С.В. АКИНЬШИНА, к.м.н., А.Д. МАКАЦАРИЯ, д.м.н., профессор, В.О. БИЦАДЗЕ, д.м.н., профессор  
Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова,  
кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

# ПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий, которые в большинстве случаев связаны с синдромом гиперстимуляции яичников. В статье описаны современные аспекты патогенеза синдрома гиперстимуляции яичников, патогенез тромбоемболических осложнений и значение генетических и приобретенных тромбофилий для их развития, методики оценки факторов риска тромботических осложнений перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий и рекомендации по профилактике тромбоемболических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО.**

*Ключевые слова: репродуктивные технологии, тромбоемболические осложнения, профилактика, низкомолекулярный гепарин, бемипарин*

**Т**ромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. Частота использования искусственных репродуктивных технологий продолжает активно увеличиваться: так, в 2004 г. в Европе эти методики были применены более чем у 250 тыс. женщин [1]. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭ). Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологией. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром (АФС). Несмотря на то что частота ВТЭ у пациенток, включенных в программы ЭКО, согласно мировым данным невысока (0,1–0,3%) [2], учитывая тяжелые осложнения ВТЭ, в т. ч. и фатальные, а также повышенный риск ВТЭ у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ), этот вопрос требует особого внимания.

## ■ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, СВЯЗАННЫЕ СО СТИМУЛЯЦИЕЙ ОВУЛЯЦИИ

Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. Уровни эстрадиола коррелируют с концентрацией фибриногена, уровнями D-димера и резистентностью к активированному протеину С (APC) [3].

Стимуляция овуляции также ассоциируется с увеличением уровней некоторых факторов свертывания крови: фактора V, фибриногена, фактора Фон Виллебранда. Одновременно развивается нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней антитромбина и протеина S. Резистентность к APC увеличивается при стимуляции овуляции и сохраняется на повышенном уровне при проведении поддержки лютеиновой фазы. Важно отметить, что нарушение функции естественных антикоагулянтов и развитие резистентности к APC представляет особый риск у пациенток с мутацией FV Leiden и антифосфолипидным синдромом, когда уже исходно имеющаяся резистентность к APC определяет фоновое повышение риска тромбоемболических осложнений.

В еще большей степени описанные изменения гемостаза проявляются при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ). СГЯ сопровождается повышением уровней фибриногена, D-димера, комплексов тромбин–анти тромбин и F1 + 2, снижением уровня прекалликреина и тканевого фактора [4], причем эти изменения сохраняются в течение нескольких недель. Интересно, что повышенные уровни D-димера и комплексов тромбин–анти тромбин ассоциируются с неудачами ЭКО [3]. Подобная взаимосвязь между избыточной активацией коагуляции и неудачными результатами ЭКО еще раз подтверждает важность механизмов гемостаза в процессе имплантации.

Следует обратить внимание на то, что клиническая картина ВТЭ при стимуляции овуляции редко развивается до введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Это наблюдение поставило перед учеными вопрос о роли ХГЧ для активации системы гемостаза. Было показано, что после назначения ХГЧ происходит повышение уровней фибрино-

гена, факторов II, V, VII, VIII и IX. Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигает через 8 дней [4]. Кроме того, при использовании очищенного ФСГ мочевого происхождения, которые также содержат ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения не были статистически достоверными по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом [5]. Таким образом, гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющая место во время стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ХГЧ, что имеет место и во время физиологической беременности. Более того, в настоящее время ключевую роль в развитии состояния гиперкоагуляции отводят именно эффектам ХГЧ.

### ■ РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Несмотря на описанные выше выраженные изменения гемостаза, которые возникают при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, общая частота ВТЭ в абсолютных значениях остается невысокой. В целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы ЭКО, в 10 раз превышает риск ВТЭ у женщин репродуктивного возраста, который составляет 2–3 на 10 тыс. человек в год. В то же время при наличии СГЯ тромбоэмболические осложнения развиваются у 4% женщин, таким образом, риск ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз [6]. Согласно недавнему обзору S.M. Nelson и соавт. (2008) при литературном поиске авторам удалось идентифицировать 109 описанных случаев тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [1]. В 70% имели место венозные тромбоэмболические осложнения. Интересно, что в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илиофеморальных тромбозов (70% случаев), у этих пациентов преобладали тромбозы глубоких вен верхних конечностей (60%), включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены, а также в венах головного мозга. В качестве одного из возможных патофизиологических механизмов этого явления считают особенности дренирования перитонеальной жидкости, содержащей высокие уровни эстрогенов, в грудной лимфатический проток. В этом случае, вероятно, играет роль сочетание нескольких факторов: анатомические особенности, состояние гиперкоагуляции, обусловленное экзогенными факторами, и наличие тромбофилий.

В большинстве случаев у пациенток, включенных в программы ЭКО, развиваются венозные тромбозы, однако у 25% пациентов могут иметь место и артериальные тромбозы (в основном инсульты – в 65% случаев). В 85% при ВТЭ и в 35% случаев с артериальными тромбозами тромбозы возникают у пациенток с наступившей беременностью, более чем в 75% случаев выявляется СГЯ [7].

Было показано, что время до развития тромбоза оказалось больше, чем было принято считать ранее. В среднем тромбоэмболические осложнения развиваются через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [2]. Описаны случаи тромбозов на фоне стимуляции овуляции в лютеиновую фазу, а также отсроченные тромботические осложнения через 6–7 нед. после овуляции. У женщин с СГЯ тромбоэмболические осложнения развивались от нескольких дней до нескольких недель после разрешения симптомов. Описан случай тромбоза после ЭКО на 20-й неделе беременности. Все это свидетельствует о длительной персистенции генерализованных изменений в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции на фоне стимуляции овуляции, о чем нужно всегда помнить при выработке тактики профилактики тромбозов у женщин, вступающих в программу ЭКО. По данным Н. Kodama и соавт. (1996), маркеры активации коагуляции и фибринолиза (ТАТ, РАР) остаются повышенными после индукции овуляции на протяжении 3–4 нед. у женщин с наступившей беременностью [4]. Поэтому развитие тромбоэмболических осложнений возможно и после купирования симптомов СГЯ. В течение первых двух дней после стимуляции овуляции активируется коагуляционный каскад и лишь потом – фибринолитическая система. Ранняя активация коагуляции, возможно, является причиной развития субклинических тромбозов. Вероятно, меньший диаметр церебральных сосудов объясняет более раннее развитие клинических проявлений при тромбозах данной локализации (в среднем через 10 дней после стимуляции овуляции). Множественные тромбозы мелких сосудов мозга могут протекать практически бессимптомно или проявляться в виде стертой неврологической симптоматики [8], кроме того, при аутопсии выявляются множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра [9].

Риск кровотечений при пункции небольшой и составляет 2–3% клинически значимых вагинальных кровотечения и менее 0,5% внутрибрюшных [10]. В связи с этим риск тромбозов в программах ЭКО может значительно превышать риски возможных геморрагических осложнений и диктовать необходимость в назначении антикоагулянтной профилактики.

Суммарная характеристика тромбозов, ассоциированных с ЭКО, представлена в *таблице 1*.

**Таблица 1. Характеристика тромбоэмболических осложнений у пациенток, включенных в программы ЭКО**

Характеристика	Венозные тромбозы	Артериальные тромбозы
Локализация	Подключичная, подмышечная, яремная вена в 75% случаев	Инсульт в 65% случаев
Наличие СГЯ	77%	78%
Тромбофилия	34%	Нет данных
Связь с беременностью	85%	35%
Сроки развития	От 2 дней до 22 недель гестации	Через 2 недели после введения ХГЧ

### ■ РОЛЬ ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Важно помнить о том, что тромбоэмболические осложнения могут развиваться и при отсутствии тяжелого СГЯ, сопровождающегося гемоконцентрацией. По данным A. Delvigne и соавт. (2004), у пациенток с тромбозами в 12% имел место СГЯ средней тяжести и примерно у такого же процента пациенток – СГЯ легкой степени [11]. Кроме того, тяжелые формы СГЯ выявляются у 0,56–6,5% женщин с СГЯ, тогда как тромбоэмболические осложнения развиваются у 1 из 128 женщин с СГЯ. Таким образом, для развития тромбозов значение могут иметь и другие фоновые факторы риска тромбоэмболических осложнений, в частности наследственная и приобретенная тромбофилия. Наследственная тромбофилия была выявлена у 23% женщин с СГЯ, причем в 18% обнаружена мутация FV Leiden [12]. Dulitzky и соавт. (2002) провели проспективную оценку маркеров тромбофилии, включая плазменные уровни антитромбина III, протеина S, протеина C, антифосфолипидных антител, мутацию FV Leiden и MTHFR C677T, у пациенток, госпитализированных в связи с тяжелым СГЯ. При этом один или более маркеров тромбофилии были положительными у 85% женщин. В контрольной группе ни в одном случае не было обнаружено более одного маркера тромбофилии, а частота выявления одного маркера составила 27% [13]. Кроме того, описаны случаи тромбоэмболических осложнений на фоне стимуляции овуляции у пациенток с отягощенным семейным анамнезом по тромбозам, при этом известные тромбофилии выявлены не были. Это может свидетельствовать о роли еще не изученных наследственных нарушений в системе гемостаза в патогенезе тромбозов, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. В связи с этим при планировании стимуляции овуляции и стратегий профилактики тромбоэмболических осложнений особое внимание необходимо уделять оценке личного и семейного тромбоэмболического анамнеза.

### ■ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Перед включением пациенток в программы вспомогательных репродуктивных технологий необходима индивидуальная оценка факторов риска, включая наличие тромбоэмболических состояний, отягощенного семейного и личного тромбоэмболического анамнеза, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, возраста. Важно отметить, что многократные неудачи ЭКО ассоциируются с высокой частотой тромбоэмболий, таким образом, эти пациентки относятся к группе повышенного риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Так, высокая частота мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T была с более высокой частотой выявлена у женщин с 3 и более неудачами ЭКО по сравнению с женщинами, забеременевшими с первой попытки, или женщинами, у которых беременность наступила

спонтанно [14]. Таким образом, пациенты из этой группы могут быть подвержены значительно более высокому риску развития тромбоэмболических осложнений. Таким женщинам мы настоятельно рекомендуем проводить обследование на наличие наследственных и приобретенных форм гемостаза. Это позволяет нам уже на этапе фертильных циклов начать патогенетически обоснованную профилактику с применением низкомолекулярного гепарина, обеспечивающую создание оптимальных условий для имплантации и профилактики тромбоэмболических осложнений. Особое внимание следует обратить на высокую частоту антифосфолипидного синдрома у пациенток, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий, которая составляет 10–48% по сравнению с 1–5% в общей популяции [1]. У таких пациенток повышен риск неудач ЭКО, нарушений имплантации и тромбоэмболических осложнений. Наличие генетических форм тромбофилий, особенно их сочетание с антифосфолипидным синдромом, однонаправленность действия различных форм тромбофилии могут быть причиной клинически не диагностированных ранних преембрионических потерь. Антифосфолипидные антитела повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и тканевого фактора, что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, приводя к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

**■ Гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющая место во время стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ХГЧ, что имеет место и во время физиологической беременности. Более того, в настоящее время ключевую роль в развитии состояния гиперкоагуляции отводят именно эффектам ХГЧ**

С нашей точки зрения, новая эра в понимании этиологии и патогенеза бесплодия и неудач ЭКО (в т. ч. преембрионических потерь беременности – после ЭКО) началась с с установления роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушений маточно-плацентарной перфузии. Согласно нашим данным, тромбофилия как сложный интегральный (с нашей точки зрения, и инициальный) фактор неудачи ЭКО была обнаружена у 90% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе [15]. Таким образом, проведение подготовки к ЭКО женщин с бесплодием и тромбофилией требует особого подхода.

### ■ СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

В большинстве случаев возникновение тромбозов связано с синдромом гиперстимуляции яичников. СГЯ является жизнеугрожающим состоянием, симптомы которого колеблются от легкого недомогания до развития ОРДС, почечной недо-

статочности и тромбозов. При ЭКО СГЯ развивается у 1–10% женщин. Тромбоэмболические осложнения при СГЯ развиваются в 4% случаев [7]. СГЯ является тяжелым осложнением стимуляции овуляции, которое может привести в т. ч. и к фатальному исходу. С момента внедрения гонадотропинов в клиническую практику для индукции овуляции был зарегистрирован целый ряд смертельных случаев, косвенно или напрямую связанных с СГЯ. Впервые летальный случай был описан в 1951 г. Gotsche, который сообщил о фатальном артериальном тромбозе – тотальной окклюзии левой внутренней сонной артерии у 37-летней пациентки с бесплодием, получавшей терапию гонадотропином. В последующем были описаны и другие летальные случаи, связанные с СГЯ, когда причиной смерти была массивная тромбоэмболия и ишемический инсульт (Mozws, 1965, Clucoe, 1995). Таким образом, тромбозы и эмболии можно рассматривать как наиболее тяжелые осложнения СГЯ, которые могут привести к летальному исходу, инвалидизации вследствие инсульта и ампутации конечностей.

СГЯ обычно развивается примерно через 20 дней (в период от 5 до 45 дней) после индукции овуляции [16]. Выделяют раннее начало синдрома – через 3–5 дней назначения овуляторных доз ХГЧ, и позднее начало СГЯ. Последнее бывает обусловлено нарастанием ХГЧ в условиях наступившей беременности и клинически является более тяжелой формой.

Факторами риска развития СГЯ являются молодой возраст пациентки, низкий вес, наличие синдрома поликистозных яичников. Считается, что у женщин молодого возраста плотность рецепторов гонадотропинов больше, следовательно, больше и чувствительность к ним. У пациентов с СГЯ с достоверно большей частотой выявляются атопии по сравнению с контрольной группой [17]. Возможно, нарушение иммунологических механизмов приводит к развитию гиперчувствительности и воспалительного ответа даже в ответ на неспецифические стимуляторы. Риск развития СГЯ во многом определяется видом программы ЭКО. Риск СГЯ больше при применении агонистов гонадолиберин-рилизинг гормона, чем при применении его антагонистов [18]. Еще меньше риск развития СГЯ при применении кломифена цитрата или менопаузального хорионического гонадотропина. Факторами риска СГЯ также является стремительное увеличе-

ние уровня эстрадиола в плазме крови (>2 500 пг/мл), появление множества фолликулов среднего размера по данным ультразвукового исследования. Кроме того, если в результате ЭКО наступает беременность, начинается дополнительная выработка эндогенного ХГЧ, что увеличивает риск развития СГЯ. Факторы риска развития СГЯ суммированы в *таблице 2*.

**■ Наличие генетических форм тромбофилий, особенно их сочетание с антифосфолипидным синдромом, однонаправленность действия различных форм тромбофилии могут быть причиной клинически не диагностированных ранних презембрионических потерь**

Описаны семейные случаи СГЯ, в т. ч. и рецидивов этого синдрома, и его развитие во время беременности у родственников. Это может свидетельствовать о наличии наследственных признаков, определяющих повышенный риск развития этого синдрома. Так, сообщается об обнаружении у пациенток с СГЯ полиморфизма рецепторов ФСГ, которые определяют повышенную чувствительность рецепторов к этому гормону [7].

Повышение сосудистой проницаемости с последующим развитием асцита при СГЯ связано с субстанциями, накапливающимися в фолликулярной жидкости. Одним из таких важнейших факторов, принимающих участие в патогенезе СГЯ, предположительно является VEGF. Введение ХГЧ стимулирует экспрессию мРНК VEGF лютеинизирующимися клетками гранулезы яичников [19], что объясняет, почему введение ХГЧ часто является критическим фактором для развития СГЯ. Повышенные уровни VEGF в плазме крови и перитонеальной жидкости были выявлены у пациенток с СГЯ по сравнению с контрольной группой [20]. Усиленная экспрессия мРНК VEGF была описана у пациенток с синдромом поликистозных яичников, для которых характерен повышенный риск развития СГЯ. Тем не менее конкретные патогенетические механизмы, посредством которых VEGF обуславливает развитие СГЯ, остаются не до конца известными.

Использование антагониста ГнРГ в лютеиновую фазу с целью подавления выброса ЛГ приводит к торможению экспрессии мРНК VEGF. Отсюда ясно, почему использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы снижает вероятность развития СГЯ по сравнению с ХГЧ.

**■ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММЫ ЭКО**

При планировании ЭКО к выбору профилактики венозных тромбоэмболических осложнений следует подходить индивидуально, взвешивая все факторы риска. Особое внимание необходимо уделить оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии (*табл. 3*).

Препаратами выбора для лечения и профилактики тромботических осложнений у пациенток, включенных в про-

**Таблица 2. Факторы риска развития СГЯ**

**Характеристика пациентки:**

- Молодой возраст (<30 лет)
- Низкая масса тела
- СГЯ в анамнезе
- Синдром поликистозных яичников
- Использование высоких доз гонадотропинов для стимуляции овуляции
- Применение ХГЧ, а не прогестерона для поддержки лютеиновой фазы
- Большое количество антральных фолликулов в яичнике по данным УЗИ до начала стимуляции овуляции
- Быстрый рост концентрации эстрадиола (>2 500 пг/мл)
- Большое число полученных ооцитов (>20)
- Наступление беременности

граммы ЭКО, являются НМГ. НМГ должны назначаться всем пациенткам, находящимся на стационарном лечении по поводу СГЯ. Согласно последним рекомендациям, в условиях СГЯ терапия НМГ должна проводиться всем пациенткам в течение минимум 3 мес. после разрешения симптомов и в течение 3 нед., если беременность не наступила [10]. Показания к профилактическому назначению НМГ при планировании программы ЭКО определяются индивидуально в зависимости от результатов оценки факторов риска у паци-

ентки с учетом ее личного и семейного тромботического анамнеза, наличия тромбофилии, приобретенных факторов риска венозных и артериальных тромбозов (табл. 2). Введение НМГ следует начинать с утра в день стимуляции овуляции гонадотропинами. Для сведения: к минимуму геморрагических осложнений во время забора яйцеклетки в день процедуры НМГ вводить не следует; инъекции НМГ возобновляют на следующий день. В день переноса эмбриона с утра НМГ не вводится.

**Таблица 3. Оценка риска тромботических осложнений перед началом программы ЭКО**

Выявление женщин, относящихся к группе высокого риска по развитию СГЯ	Молодой возраст Синдром поликистозных яичников Предыдущий ответ на стимуляцию Уровень антимюллера гормона
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию артериальных тромбозов в программе ЭКО	Отягощенный личный и семейный анамнез по артериальным тромбозам Факторы риска: курение, дислипидемия, мигрени, возраст, сахарный диабет Антифосфолипидный синдром
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию венозных тромбозов в программе ЭКО	Личный анамнез ВТЭ Семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени родства моложе 50 лет Тромбофилия (мутации FV Leiden, протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, антифосфолипидный синдром) Другие факторы риска: возраст >35 лет, ожирение, иммобилизация
Оценка риска	Артериальный тромбоз в анамнезе: ЭКО противопоказано ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилия: необходима профилактика с применением НМГ
В процессе стимуляции овуляции	Индивидуальный подход, направленный на снижение риска СГЯ При развитии СГЯ НМГ в течение 3 мес.
В процессе программы ЭКО: профилактика артериальных тромбозов	Оценка необходимости применения эстрогенсодержащих препаратов, особенно у женщин старше 35 лет и при наличии факторов риска Отказ от курения Применение низких доз аспирина? (по данному вопросу продолжаются исследования)
В процессе программы ЭКО: профилактика венозных тромбозов	Оценка необходимости применения эстрогенсодержащих препаратов Компрессионные чулки у пациенток с ВТЭ в анамнезе НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила, и 3 мес. или в течение всего срока гестации в зависимости от факторов риска при наступлении беременности

**Таблица 4. Рекомендации по профилактике тромботических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО**

Риск	Клинические факторы риска	Лабораторные данные	Профилактика
Очень высокий	Редцивирующие ВТЭ, постоянная антикоагулянтная терапия (варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ксарелто, прадакса)	Дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром	НМГ в терапевтических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде
Высокий	Идиопатический тромбоз, ВТЭ, связанный с беременностью или приемом оральных контрацептивов в анамнезе	С или без тромбофилии	НМГ в профилактических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде (6 нед.)
	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Тяжелая тромбофилия	
	Семейный анамнез ВТЭ	Тяжелая тромбофилия	
Средний	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Отсутствие тяжелой тромбофилии	НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила, и минимум 3 мес. в случае наступления беременности
	Семейный анамнез ВТЭ	Отсутствие тяжелой тромбофилии	
	Тяжелый СГЯ без ВТЭ в анамнезе		
Неклассифицируемый	Семейный анамнез по ВТЭ не отягощен	Есть тромбофилия	Индивидуальный подход
	Семейный анамнез ВТЭ	Нет тромбофилии/пациентка не обследована	
	2 и более факторов риска	Нет тромбофилии/не обследована	

Создание второй генерации НМГ связано с повышением безопасности и эффективности и выражается в уменьшении их молекулярной массы и обеспечением однородности полисахаридных цепей. Классическим представителем этой группы препаратов является бемипарин натрия (Цибор®), получаемый путем щелочной деполимеризации (р-элиминация) НФГ. Бемипарин обладает самой низкой среди НМГ средней молекулярной массой 3 600 Да и однородностью молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6 000 Да. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг; а анти-Па-активность – 5–10 МЕ/мг; т. е. соотношение анти-Ха/анти-Па-активности составляет 8:1. Эффективность бемипарина натрия была доказана у 273 женщин, перенесших ранее неудачные имплантации [21]. Пациенткам с тромбофилией выполнялась тромбопрофилактика бемипарином натрия в дозе 3 500 МЕ/сут. В итоге уровень удачных повторных имплантаций в этой группе составил 55%, что позволило предположить положительную роль терапии бемипарином натрия. Российский опыт использования бемипарина натрия при плановой гиперстимуляции яичников привел не только к эффективному снижению эндогенного тромбинового потенциала у пациенток в цикле ЭКО, но и значительному (в 6,4 раза) увеличению числа случаев наступления беременности [22].

Нами разработана тактика подготовки к ЭКО и ведения беременности у пациенток с бесплодием и тромбофилией.

При подготовке пациенток с бесплодием, с повторными неудачами ЭКО и тромбофилиями к программе ЭКО мы проводим дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причины тромбофилии и степени ее выраженности, а также гирудотерапию в течение 2–3 мес. до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы используем низкомолекулярный гепарин, начиная с фертильного цикла, а именно в процессе стимуляции овуляции. Терапия отменяется за сутки до планируемой пункции и через 12 ч после подсадки эмбрионов возобновляется. У пациенток с АФС параллельно мы назначаем минидозы аспирина 50–100 мг 1 раз в сутки, начиная с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов. В случае обнаружения гипергомоцистеинемии, мутации, MTHFR C667T, других полиморфизмов генов фолатного цикла, обязательно дополнительно назначение фолиевой кислоты (4 мг/сут), а также витамины группы В. У пациенток с тяжелой тромбофилией, отягощенным личным и семейным анамнезом по тромбозам, отягощенным акушерским анамнезом мы считаем необходимым применение НМГ на протяжении всей беременности, а не только в течение первого триместра. Начало программы ЭКО у пациенток с тромбофилией, как наследственной, так и приобретенной в условиях выраженной активации системы гемостаза и/или повышенных уровней антифосфолипидных антител мы считаем противопоказанным до проведения адекватной подготовки к беременности с применением антикоагулянтной терапии и нормализации или улучшения показателей системы гемостаза.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

**БЕМИПАРИН**  
**ЦИБОР®**

**Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии\***

- **Оптимальный фармакологический профиль\*\***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений\*\***
- **Удобство применения в клинической практике\***

**Цибор® 3500**  
2 ампулы по 0,2 мл раствора для парентерального введения 3500 МЕ

**Цибор® 2500**  
2 ампулы по 0,2 мл раствора для парентерального введения 2500 МЕ

**Цибор® 3500**  
10 ампулы по 0,2 мл раствора для парентерального введения 3500 МЕ

**Цибор® 2500**  
10 ампулы по 0,2 мл раствора для парентерального введения 2500 МЕ

**\*\* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61**

**\* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:** Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и предшествующим факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. **Способ применения и дозы:** Противопоказано: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиной; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарин, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или лумбальной пункции. **Побочное действие:** Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений и тромбоземболии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10. БЦ «Ваша на Набережной», блок Б. Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. **БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ** Zibor мод. утвержден в печать 21.11.2013