

## Исследование системы гемостаза у беременных повышенного риска по возникновению преэклампсии

М. С. Трошина, Н. М. Пасман,  
Ю. Н. Вагнер, А. Н. Дробинская,  
А. В. Шаклеин, С.М. Кустов

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия  
ООО «Клиника профессора Пасман»,  
Новосибирск, Россия  
Городская клиническая больница № 1,  
Новосибирск, Россия*

Преэклампсия (осложнение, возникающее у беременных женщин после 20 недель гестации) занимает третье место в структуре причин материнской смертности в Российской Федерации и является одной из главных причин преждевременного родоразрешения [2; 7].

Доказано, что в основе преэклампсии лежит дисфункция эндотелия, начинающаяся в бассейне маточно-плацентарного кровотока, а затем распространяющаяся по всей сосудистой системе [7; 15].

Единственным методом лечения преэклампсии является родоразрешение [7]. Но выдвигаются предположения о применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во время беременности для профилактики ее возникновения. Наличие такого превентивного эффекта НМГ объясняется их антикоагулянтными свойствами и антиапоптогенным воздействием на развитие трофобласта [10; 12]. В нескольких исследованиях показано, что применение НМГ у всех беременных женщин, имеющих риски возникновения тромботических осложнений, снижает частоту возникновения преэклампсии, HELLP-синдрома, эклампсии, улучшает показатели гемостаза и показатели маточно-плацентарного кровообращения [1; 13; 16]. При этом не зарегистрировано никаких геморрагических осложнений. Применяемая монотерапия аспирином для профилактики преэклампсии не доказала свою эффективность [4].

Кроме исследований, показывающих успешное применение НМГ, есть данные, которые свидетельствуют об отсутствии каких-либо значительных улучшений течения беременности при приеме НМГ [9; 11; 14].

Отметим, что снижение активности противосвертывающей системы особенно ярко выражено при тяжелой преэклампсии, так

как тогда увеличивается потребление антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционной системы [3; 6]. У беременных, страдающих преэклампсией, зарегистрированы более высокие значения D-димера, значительно повышается уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), наблюдается снижение активности антитромбина III, замедление XIIa-зависимого фибринолиза и эулобулинового фибринолиза [5; 6]. При развитии преэклампсии также выявлено увеличение фактора Виллебранда и увеличение стимулированной (АДФ, адреналином, коллагеном) агрегации тромбоцитов [8].

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 174 историй болезни женщин за 2014–2016 гг. При этом 73 истории рассмотрены в рамках основной группы, 101 история – в качестве контрольной группы.

В основную и контрольную группы отбирались истории пациенток, имеющих факторы риска развития преэклампсии: первая беременность, преэклампсия в анамнезе или синдром потери плода неясной этиологии, избыточная масса тела (ИМТ > 25), хроническая артериальная гипертензия и другие экстрагенитальные заболевания.

В основную группу вошли пациентки со средним возрастом  $32,6 \pm 4,4$  лет. Данная группа женщин получала НМГ (надропарин или эноксапарин) с ранних сроков беременности, то есть с момента выявления тромботических нарушений гемостаза. У 35,6 % женщин (26 пациенток) терапия НМГ проводилась постоянно до наступления срока родов (в связи с наличием мутаций Лейдена, протромбина, множественных полиморфизмов генов фолатного цикла, с замершими беременностями в анамнезе), у остальных пациенток (64,4 %) терапия НМГ осуществлялась курсами по 10 дней в профилактической дозе надропарин по 0,3 мл подкожно один раз в сутки или эноксапарин 40 мг подкожно один раз в сутки с 14-дневным перерывом под контролем показателей фибриногена, РФМК и/или D-димера.

В контрольную группу вошли пациентки со средним возрастом  $31,4 \pm 6,7$  лет. Эта группа женщин не получала терапию НМГ с ранних сроков беременности, однако также имела факторы риска возникновения преэклампсии. Из них у 12,9 % пациенток уже были предыдущие беременности, осложненные тяжелой преэклампсией.

**Результаты.** Течение настоящей беременности в контрольной группе без терапии НМГ у 98 % женщин осложнилось тяжелой преэклампсией. Причем у 4 пациенток состояние усугубилось появлением HELLP-синдрома. Еще у 2 % беременных развилась умеренная преэклампсия. При этом тяжелая преэклампсия сопровождалась появлением отеков у 69,3 % женщин, возникали они в среднем на 30-й неделе (отеки по типу анасарки – у 11,6 %, отеки голеней, стоп и кистей рук – у 88,4 %).

Течение настоящей беременности в основной группе, получающей терапию НМГ, осложнилось умеренной преэклампсией в 1,4 %, тяжелой преэклампсией – в 5,5 % (на 34 неделе, беременность пролонгировалась до 36 недель). При этом отеки появлялись у 34,2 % пациенток на 30-й неделе, однако с проведением терапии они регрессировали и являлись временными.

В контрольной группе синдром задержки развития плода в третьем триместре зарегистрирован у 37,6 % пациенток, в основной группе – у 8,2 % беременных. При этом средняя масса родившегося ребенка в основной группе составила 3 113 г, рост – 50 см, в контрольной группе эти показатели были ниже: масса – 2 638 г, рост – 47 см ( $p < 0,001$ ).

Оперативное родоразрешение в основной группе проведено у 65,5 % (причины – несостоятельный рубец после предыдущих операций кесарева сечения на матке, острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в двух случаях, слабость родовой деятельности). Родоразрешение в сроке до 37 недель (преждевременное) было у 15,9 % женщин.

В контрольной группе оперативное родоразрешение проведено у 89,1 % пациенток в связи с ухудшением симптомов тяжелой преэклампсии, появлением острой гипоксии плода, а также несостоятельностью рубца после предыдущих операций кесарева сечения на матке. Родоразрешение в сроке до 37 недель (преждевременное) – у 36,6 %.

У пациенток контрольной группы выявлены лейкоцитоз, увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации, увеличение содержания аланиновой и аспарагиновой трансаминаз и уровня креатинина. Исследование свертывающей системы крови выявило повышение РФМК и D-димеров (показатели лизиса свежих тромботических масс) в контрольной группе с тяжелой преэклампсией. При анализе данных клинического анализа

мочи отмечено, что в контрольной группе чаще наблюдалась протеинурия (41,9 %) и лейкоцитурия в третьем триместре (20,9 %).

Для исследования показателей гемостаза отобраны 42 пациентки из группы, получавшей НМГ. У них оценивалась стимулированная агрегация тромбоцитов с графической регистрацией процесса на агрегометре «Chrono-log», определялась активность фактора Виллебранда полуколичественным методом, на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-560» определялись плазминоген, активность VIII фактора, антитромбин III. Повышенное значение факторов Виллебранда и VIII фактора говорит о том, что у пациенток, несмотря на применение НМГ, не удалось избежать возникновения эндотелиальной дисфункции. Остальные показатели находились в пределах нормы, что говорит об успешном применении НМГ в предотвращении возникновения преэклампсии.

Так как у нас не было возможности оценить показатели расширенного гемостаза в контрольной группе, то остается неясным, насколько сильно могут они измениться под влиянием тяжелой преэклампсии, не купируемой терапией НМГ.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности у беременных с высоким риском возникновения осложнений предотвращает появление тяжелой преэклампсии. Фактор Виллебранда и VIII фактор повышаются у беременных группы высокого риска возникновения преэклампсии. Показатели расширенного гемостаза остаются в пределах нормальных значений у беременных группы высокого риска возникновения преэклампсии, получающей терапию НМГ.

Список литературы:

1. Баркаган З. С., Sanson B. J., Lensing A. W. A. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности // Клиническая фармакология и терапия. 1998. № 7. С. 21–24.
2. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации. М., 2013.
3. Преэклампсия: руководство / ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. М., 2010.
4. Пюрбеева Е. Н., Зайнуллина М. С., Зубжицкая Л. Б. Эффективность применения фраксипарина у беременных с врожденной

тромбофилией и синдромом задержки внутриутробного развития плода // Журн. акушерства и жен. болезней. 2008. № 3. С. 12–17.

5. Савельева Г. М. Некоторые актуальные вопросы акушерства. Новые подходы // Матер. 7-го Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 222–223.

6. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. LB1: Prevention of maternal and perinatal complications by enoxaparin in women with previous severe preeclampsia (hepere): an open-label, multicenter, prospective, randomized, controlled trial // Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(1): S452.

7. Hills F. A., Abrahams V. M., Gonzalez-Tim B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // Mol Hum Reprod. 2006; 12(4): 237–243.

8. Martinelli I., Ruggenenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial // Blood. 2012; 119(14): 3269–3275.

9. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J. E. et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function // Obstet Gynecol. 2004; 104(2): 354–361. 13. Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial // J Thromb Haemost. 2009; 7(1): 58–64.

10. Rodger M. A., Hague W. M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial // Lancet. 2014; 384(9955): 1673–1683.

11. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. et al. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vasc Health Risk Manag. 2011; 7: 467–474.

12. Vries J. I. de, Pampus M. G. van, Hague W. M. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT // J Thromb Haemost. 2012; 10(1): 64–72.