

Кравченко Е.Н., Медяникова И.В., Кропмайер К.П., Куклис Ю.Ч.

Значение тромбофилических состояний в развитии акушерских осложнений

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Омск

Kravchenko E.N., Medyannikova I.V., Kropmayer K.P., Kuklis Y.Ch.

Value thrombophilic states in the development obstetric complications

Резюме

Представлены данные за последние годы, отражающие взгляд на проблему тромбофилических состояний и их роль в развитии акушерских осложнений. Обобщены результаты исследований и новые подходы ранней диагностики, профилактики и терапии тромбофилических состояний при акушерской патологии.

Ключевые слова: тромбофилические состояния, акушерские осложнения

Summary

The data of recent years, reflecting a view on the issue of thrombophilic states and their role in the development of obstetric complications. The results of studies and new approaches of early diagnosis, prevention and treatment of thrombophilic states in obstetric pathology.

Key words: thrombophilic states, obstetric complications

Введение

Термин «тромбофилия» используется для описания разнообразных нарушений свертывающей системы крови (приобретенных или наследственных), которые сопровождаются повышенным риском артериального или венозного тромбоза [6, 9, 14]. Антитела к фосфолипидам (АФЛ), или антифосфолипидный синдром (АФС) – самое частое приобретенное тромбофилическое состояние (ТФС) у беременных. Самые распространенные наследственные тромбофилические нарушения беременных связаны со следующими мутациями: фактора V – Leiden, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, протромбина – Pt G20210A. В течение последних двух десятилетий были проведены многочисленные исследования для изучения связи ТФС и осложнений беременности [42, 44, 46].

Эмбрион постоянно участвует в иммунологических процессах, путем секреции иммунологически активных молекул. Однако часто эти молекулы секретируются не иммунными клетками, а трофобластом и маточным эпителием [7, 15, 37]. Эти нарушения имеют и генетические корни. У 10% современного европейского населения существуют особые генетические нарушения, по которым можно определить, предрасположен ли индивид к развитию тромбозов. У человека происходят мутации некоторых генов, отвечающих за свертывание крови, такие нарушения

передаются по наследству. Причем «поломка» гена дает о себе знать только при определенных обстоятельствах – во время беременности, операции, при травмах, приеме гормонов – это те условия, при которых увеличивается свертываемость крови [1, 7, 11]. Результаты научных работ последних лет существенно расширили понимание этой проблемы, но окончательно она не решена [7, 15].

Иммунологические аспекты ТФС

На протяжении последнего десятилетия в литературе обсуждаются многочисленные теории материнско-плодовой толерантности. Среди иммунологических аспектов различают аутоиммунные и аллоиммунные. Аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично от реакции материнского организма на аутоантитела либо от идентичности антигенов, на которые у матери возникли аутоантитела. Примером такого аутоиммунного взаимодействия является состояние, при котором в крови определяются АФЛ – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками [15, 17, 32, 42, 47]. Внедрение радиоиммунологического и иммуноферментного метода (ИФА) определения антител к кардиолипинам (АКЛ) способствовало более глубокому пониманию роли АФЛ при беременности.

Оказалось, что АФЛ являются серологическим маркером своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии и тромбофилию [31, 41, 48, 50]. Начиная с 1986 г., этот симптомокомплекс стали обозначать как АФС [2, 36]. Несмотря на достаточной большой период времени, прошедший с момента описания АФС, до сих пор у практических врачей возникают трудности при постановке диагноза, дифференциальной диагностики и лечении данного синдрома [5, 9, 23, 34, 45].

При АФС могут поражаться сосуды любого калибра и локализации – от капилляров до крупных венозных и артериальных стволов. Поэтому спектр клинических проявлений этой патологии чрезвычайно разнообразен и зависит от локализации тромбоза. По современным представлениям, основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией [4, 8, 10, 19, 49]. С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие привычного невынашивания беременности (НБ).

Связь между АФС и тяжелой преэклампсии при сроке беременности менее 34 недель впервые была описана в 1989 году [44]. Основываясь на этом сообщении, были сделаны рекомендации о проведении скрининга на АФС всем беременным с ранним развитием позднего гестоза (до 34 недель) и при последующих беременностях проводить им лечение АФС. Со времени появления данной публикации были опубликованы результаты других исследований, некоторые подтвердили наличие связи АФЛ с ранним началом позднего гестоза, а некоторые – опровергли [21, 29].

Лабораторная диагностика АФС основана на определении волчаночного антикоагулянта (ВА) с помощью функциональных тестов и АКЛ – иммуноферментным методом с использованием иммобилизованного кардиолипина. АКЛ могут относиться к различным изотипам иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) [18, 22].

Частота обнаружения IgG АКЛ в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14% и составляет в среднем 24%. Следовательно, однократное обнаружение АФЛ не может служить основанием для постановки диагноза АФС. Немаловажное значение имеют и титры АФЛ. С развитием клинических проявлений АФС лучше всего коррелируют умеренные и высокие титры IgG АКЛ (>40 ЕД), тогда как диагностическое значение более низких уровней АКЛ представляется сомнительным [9]. В настоящее время интенсивно изучается клиническое значение антител к фосфолипидсвязывающим белкам – в первую очередь, антител к β -2-гликопротеину 1 (β -2ГП1) [13, 18, 22].

β -2ГП1 – гликопротеин (концентрация в плазме составляет 200 мкг/мл), циркулирующий в ассоциации с липопротеинами (он также обозначается как аполипопротеин Н) и обладающий естественной антикоагулянтной активностью.

Антитела, присутствующие в сыворотке больных АФС, на самом деле, распознают антигенные детерми-

нанты не анионных фосфолипидов (кардиолипин), а конформационных эпитопов («неоантиген»), формирующиеся в процессе взаимодействия β -2ГП1 с фосфолипидами. Установлено, что синтез именно антител к β -2ГП1 ассоциируется с развитием тромботических нарушений в рамках при АФС и лучше коррелирует с развитием тромбоза, чем обнаружение АКЛ [4, 13].

АФЛ подавляют синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, стимулируют синтез фактора Виллебранда, индуцируют активность тканевого фактора эндотелиальными клетками (ЭК), стимулируют прокоагулянтную активность, ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III и гепаринопосредованное образование антитромбин-тромбинового комплекса, усиливают синтез фактора активации тромбоцитов ЭК. Предполагается, что особенно важную роль в процессе взаимодействия АФЛ и ЭК играет β -2ГП1. β -2ГП1-зависимое связывание АФЛ и ЭК приводит к активации эндотелия, индуцирует апоптоз ЭК, что, в свою очередь, увеличивает прокоагулянтную активность эндотелия. Мишенью для АФЛ могут являться отдельные белки, регулирующие коагуляционный каскад, – такие как протейн С, протейн S и тромбомодулин, экспрессирующиеся на мембране ЭК [18]. При определении АКЛ с использованием иммобилизованного кардиолипина выявляются β -2ГП1-зависимые и β -2ГП1-независимые антитела, что снижает специфичность результатов. Несмотря на более высокую специфичность ВА для АФС, метод не стандартизован на международном уровне [22].

В 1999 г. были предложены классификационные критерии [39], в соответствии с которыми диагноз АФС считается достоверным при сочетании хотя бы одного клинического и, по меньшей мере, одного лабораторного признака. Клинические критерии: Сосудистый тромбоз: один и более эпизодов тромбоза (артериального, венозного, тромбоза мелких сосудов). Тромбоз должен быть подтвержден при помощи инструментальных методов или морфологически (морфология – без значительного воспаления сосудистой стенки). Патология беременности: один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель беременности; один и более случаев ПР морфологически нормального плода до 34-х недель беременности из-за тяжелого гестоза, преэклампсии, эклампсии или выраженной ПН; три и более последовательных случаев спонтанных абортов до 10-й недели беременности (при исключении анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских и отцовских хромосомных нарушений).

Лабораторные критерии: Положительные АКЛ класса IgG и/или IgM (определяемые при помощи стандартизированного ИФА для β 2ГП1-зависимых АКЛ) и/или положительный ВА (определяемый стандартизированным методом). При этом положительные результаты лабораторных тестов должны быть зарегистрированы не менее 2-х раз, с интервалом не менее 6-ти недель.

При АФС акушерская патология (привычное НБ, повторные эпизоды антенатальной гибели плода, субкомпенсированная ПН) может достигать 80%. Потеря пло-

да может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще – во II и III триместре [23]. Риск НБ коррелирует с увеличением концентрации IgG АКЛ [17, 42]. Кроме того, синтез АФЛ ассоциируется и с другими формами акушерской патологии, в том числе с поздним гестозом, ЗРП, ПР [18].

Генетические маркеры ТФС

Современные исследования дают основания полагать, что, кроме АФС, имеется ряд наследственно обусловленных ТФС (мутации генов FV Leiden, Pt G20210A, мутация фермента МТНFR, гипергомоцистеинемия), которые самостоятельно либо совместно с АФС являются одними из возможных причин акушерских осложнений аутоиммунного генеза [24, 40].

Исследования последних лет показали, что у пациенток с привычным НБ часто обнаруживаются один или несколько генетических маркеров тромбофилии [21, 24]. В одном из исследований было обнаружено наличие мутации FV Leiden у 19% пациенток с НБ, тогда как в контрольной группе мутация FV Leiden была обнаружена только у 4% женщин [39, 49].

Полиморфизм FV Leiden, связанный с замещением аминокислоты глутамина аргинином на 506 позиции фактора V, является примером роли полиморфизма ДНК при аномалиях свертывания. Этот полиморфизм делает фактор V резистентным к взаимодействию с протеином С. Даже при адекватном количестве и качестве протеинов С и S антитромботический регуляторный комплекс становится неэффективным. Относительный риск тромбоза в присутствии мутации FV Leiden меняется дозозависимо [29].

Резистентность к активированному протеину С (RPCA) встречается у 2-5% в общей популяции. RPCA приводит к потере торможения формирования сгустков и повышению тромботического потенциала свертывающего каскада, что отражается в RPCA среди лиц с тромботическими осложнениями в анамнезе. Хотя RPCA может быть приобретенной (например, при АФС), в большинстве случаев она связана с врожденным полиморфизмом фактора V [39].

Генный полиморфизм вне свертывающего каскада также может увеличивать риск тромбоза. Воспаление эндотелиальной выстилки в связи с повышением уровня гомоцистеина (ГЦ) ассоциировано с повышением риска как венозного, так и артериального тромбоза. Процесс конверсии ГЦ в метионин могут замедлять высокополиморфные генные последовательности МТНFR, что ведет к гипергомоцистеинемии (ГГЦ).

Среди некоторых групп населения полиморфизм, влияющий на обмен ГЦ, может встречаться с частотой до 20% [36, 38]. ГГЦ только частично объясняется полиморфизмом МТНFR, имеются и другие (приобретенные) причины, лежащие в основе нарушений фолатного цикла [36, 46].

Комбинация ГГЦ и АФС была ассоциирована с поздним гестозом, ПОНРП и инфарктами плаценты [14, 24]. В этом случае ПН характеризовалась нарушениями

перфузии в маточно-плодовом кровотоке. ГГЦ на фоне АФС встречается в 3 раза чаще среди пациенток с акушерской патологией. У данного контингента уровень ГЦ натощак был значительно выше, чем после приема метионина. Подобным образом, полиморфизм МТНFR имеет значительную ассоциацию с ПОНРП и ЗРП.

Клинические формы ТФС

Пациенток акушерского стационара с генетическими аномалиями ассоциированными с тромбозом можно разделить на три группы: бессимптомные носители генетических мутаций, носители генетических мутаций с осложненным тромботическим анамнезом и носители генетических мутаций с осложнениями гестационного периода.

В проспективном исследовании Lindqvist P.G. обследовано 2480 беременных на наличие RPCA, цель исследования заключалась в выявлении фактической связи RPCA с васкулярной патологией плаценты и/или тромботическими осложнениями [47]. У пациенток RPCA-позитивных (11%) в отличие от RPCA-негативных риск венозного тромбоза был в 8 раз выше. Частота акушерских осложнений, ассоциирующихся с ПН, не была существенно выше среди RPCA-позитивных беременных. С точки зрения полученных результатов нет данных оправдывающих практику системного выявления в популяции малого риска. Кроме того, единственное определение наследственной тромбофилии, учитывая низкий тромботический риск (1,1%), не должно инициировать антикоагулянтную профилактику во время гестации у RPCA-положительных женщин.

Беременные с отягощенным наследственно-тромботическим анамнезом составляют группу высокого риска по развитию поздних акушерских осложнений и особенно пациентки с отягощенным тромботическим анамнезом. В нескольких ретроспективных исследованиях у данного контингента частота преэклампсии составляла от 6 до 41%, антенатальной гибели плода – от 0 до 35%, ЗРП – от 0 до 33%, ПН – от 33 до 60%, ПР – от 33 до 85%.

Наследственные тромботические осложнения, вероятно, связаны с васкулярной патологией плаценты, но, к сожалению, на сегодняшний день опубликовано мало работ касающихся этой причины. EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) ретроспективно изучала частоту очень ранних ПР (до 28 недель) у 571 пациенток с наследственными тромбофилиями (дефицит антитромбина III, протеина С и S, мутация FV Leiden); пациентки контрольной группы были партнерами мужчин с генетически обусловленными тромбофилиями (n = 395) [38]. Таким образом, риск внутриутробной гибели плода у беременных с тромбофилией увеличивается в 3,6 раза; этот риск возрастает в 14,3 раза, если у пациентки диагностируется мультигенное ТФС. Риск очень ранних ПР и внутриутробной гибели плода увеличивается в 2 раза в случае мутации FV Leiden у асимптомного в отношении ТФС родителя. Выявление факта тромбоза, независимо от наличия или отсутствия генетических поломок, было

связано с высоким риском позднего гестоза и эклампсии. Дополнительный риск сосудистой патологии плаценты остается высоким и особенно в случаях наследственной тромботической тромбофилии.

Акушерские осложнения ТФС

Большинство исследований указывает на увеличение числа генетических тромбофилий у пациенток с такими акушерскими осложнениями, как ПР и внутриутробной гибелью плода [46]. Анализ этих исследований показал в случаях очень ранних ПР существенное увеличение мутации FV Leiden [ОР (относительный риск) = 3,26; 95%, ДИ (доверительный интервал) = 1,82 - 5,83], мутации P1 G20210A [ОР = 2,3; 95%, ДИ = 1,09 - 4,87] и дефицита протеина S [ОР = 7,39; 95%, ДИ = 1,28 - 4,83]. Эти результаты сопоставимы с таковыми французского исследования Cris J.C., которое включало 232 пациентки с ПР, группу контроля составляли 464 женщины [35]. Участники исследования были сопоставимы по возрасту и паритету; все женщины были сопоставимы на генетические тромбофилии. С ПР прочно ассоциировались RPCA [ОР = 6,9; 95%, ДИ = 2,5 - 19; $p = 0,0002$] и АКЛ IgG [ОР = 9,8; 95%, ДИ = 2,8 - 33; $p = 0,0003$], так как они были выделены только у пациенток основной группы. Кроме того, частота этих наследственных аномалий оказалась больше среди женщин с двумя и более ПР в анамнезе. И наконец, ПН по ишемическому типу более часто выявлялась у беременных с наследственной тромбофилией.

Имеются данные о связи уровня ГЦ с высоким риском ПР [ОР = 2,7; 95%, ДИ = 1,4 - 5,2] и [ОР = 4,2; 95%, ДИ = 2,0 - 8,8], соответственно для уровня ГЦ натощак и после приема метионина [8, 38]. Исключительно одна ГЦ не имела значительной ассоциации с потерей плода в раннем сроке гестации (до 22 недель), то есть дефицит фолиевой кислоты и полиморфизм MTHFR могут действовать через дополнительные, неизвестные факторы [2, 5, 36, 38].

Несколько исследований в отношении связи ЗРП и ТФС не показали достоверных результатов. Здесь следует отметить, что часто возникает путаница между простой фетальной гипотрофией и истинной ЗРП. Совокупность опубликованных исследований показывает отсутствие ассоциации между генетическими тромбофилиями и фетальными гипотрофиями (вес при рождении менее 10 перцентили для гестационного срока и пола). Генетические тромбофилии в настоящее время мало документируются при истинной ЗРП, а опубликованные результаты разнятся [4, 8].

Связь между поздним гестозом и наследственными тромбофилиями впервые была упомянута в публикации Dekker с соавт. в 1995 году [26]. С того времени было проведено множество ретроспективных исследований, изучавших вопрос взаимосвязи между носительством тромбофилических мутаций с гестозом [42, 46]. Анализ всех исследований показал, что только мутация FV Leiden сопровождается повышением риска тяжелого гестоза [ОР = 1,18; 95%, ДИ = 1,14 - 2,87] [46].

Mello G. с соавторами [20] сообщили о результатах крупного многоцентрового исследования, в котором

сравнивали частоту тромбофилии у женщин с гестозом и у женщин с нормально доношенной беременностью. В исследование были включены 808 итальянок с наследственной тромбофилией и соответствующая контрольная группа (808 человек) здоровых женщин с неосложненной доношенной беременностью. В группу контроля были включены пациентки без тромботических осложнений в анамнезе. Авторы также разделили беременных на группы в зависимости от тяжести гестоза (средняя и тяжелая степень) и сравнили осложнения среди пациенток с тромбофилией и без таковой. Частота ТФС значительно выше среди беременных с тяжелым гестозом (50,7%) по сравнению с контрольной группой (17,2%); риск развития тяжелого гестоза при носительстве тромбофилии намного выше [ОР = 4,9; 95%, ДИ 3,5 - 6,9]. Связь между тромбофилией и легкой степенью гестоза отсутствует (16,7% и 14,9%, различия статистически недостоверны). По результатам этого исследования был сделан важный вывод – сочетание тяжелого гестоза и тромбофилии является фактором риска серьезных акушерских и перинатальных осложнений (ПОНРП, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная недостаточность, рождение недоношенного и незрелого ребенка, перинатальная смертность).

Была выявлена существенная ассоциация между поздним гестозом и ГЦ у матери [ОР = 20,9; 95%, ДИ = 3,6 - 121,6] [50]. Авторы сделали вывод о том, что ГЦ матери не является патогенетической основой позднего гестоза, скорее всего, является маркером васкулярных нарушений плаценты. Ретроспективное исследование Алла R. также показало, что уровни ГЦ были сравнимы с 16 недель гестации в группе пациенток, беременность которых осложнилась тяжелым поздним гестозом с группой контроля, где беременность развивалась нормально [25]. В III триместре было выявлено существенное увеличение уровней ГЦ у пациенток с тяжелым гестозом в сравнении с группой контроля. В норме прогрессивное снижение ГЦ в течение гестации связано с его прохождение через плаценту к плоду. В случае сосудистых нарушений плаценты ГЦ в значительно меньшей степени проходит через фето-плацентарный барьер, и аккумулируется в крови матери. Уже с 15-й недели беременности повышенный уровень ГЦ указывал на 3-кратное увеличение риска тяжелой степени позднего гестоза, также было отмечено, что дефицит фолиевой кислоты не имел такой связи. Причины значимых различий в результатах приведенных данных можно объяснить отсутствием хорошо организованных крупных проспективных исследований, которые бы оценивали риск позднего гестоза у беременных без клиники гестоза в сочетании с носительством генов тромбофилии [46].

Лечение ТФС

Тромбофилии в акушерской практике могут быть управляемы посредством применения небольших доз ацетилсалициловой кислоты, гепарина, фолиевой кислоты, внутривенного введения IgG или концентратов цитокинов [20, 27, 33, 43].

Пациенткам с АФС назначают антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты, которые широко используются для профилактики тромбозов, не связанных с АФС. Особенности ведения пациенток с АФС связаны, в первую очередь, с очень высокой частотой рецидивирования тромбозов. У беременных женщин с высоким уровнем АФЛ, но без клинических признаков АФС и без отягощенного акушерского анамнеза можно ограничиться назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сутки). Эти пациентки требуют тщательного динамического наблюдения, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок [41].

У больных с АФС лечение высокими дозами непрямыми антикоагулянтами (варфарин) позволяет поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне международного нормализованного отношения (МНО) 3,0 - 4,5, при этом отмечается достоверное снижение частоты рецидивирования тромботических осложнений. Однако использование высоких доз непрямого антикоагулянта ассоциируется с увеличением риска кровотечений. Имеются данные о том, что лечение варфарином в дозе, позволяющей поддерживать МНО в пределах 2,0 - 2,9, столь же эффективно для профилактики рецидивирования тромбозов, как и терапия более высокими дозами препарата [30].

В нескольких исследованиях изучалось применение ацетилсалициловой кислоты в малой дозе (81 мг/сутки) до зачатия с последующим применением нефракционированного гепарина у женщин с наличием в анамнезе привычного НБ. Среди 149 женщин с привычным НБ, связанным с различными коагуляционными дефектами, только менее чем у 1% пациенток терапия оказалась неудачной [28].

Лечение гепарином в дозе 5000 ЕД 2-3 раза в день в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты у женщин с привычным НБ позволяет повысить частоту успешных родов в 2-3 раза [41]. В настоящее время предпочтение отдается применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые разрешены к применению со II триместра беременности. НМГ обладают рядом преимуществ по сравнению с нефракционированными гепаринами и непрямыми антикоагулянтами. Прежде всего, непрямыми антикоагулянтами, противопоказаны в I триместре (высокий риск эмбриопатий) и в III триместре беременности (высокий риск перинатальных кровоизлияний) [1, 11].

В случаях акушерских осложнений на фоне ТФС заслуживают внимания два терапевтических подхода: лечение эноксапарином – у женщин с привычным НБ и лечение фолиевой кислотой – при тяжелой степени гестоза [33]. Ретроспективное исследование, включавшее 624 беременных, пролеченных эноксапарином, показало, что НМГ хо-

рошо переносился пациентками [45]. Уровни кровотечений и тромбозов составляли соответственно 1,8 и 1,6%.

В другом исследовании с эноксапарином, были протестированы 96 женщины, которые имели привычное НБ [48]. Примерно у 66,6% обследованных были выявлены тромбофилические полиморфизмы. При последующих беременностях у этих пациенток применяли эноксапарин 40 мг/сутки, а в случаях мультигенных аномалий, дозу препарата увеличивали до 80 мг/сутки. Результаты были сопоставимы при использовании 40 и 80 мг/сутки эноксапарина.

У всех беременных потребление фолиевой кислоты значительно снижает уровень ГЦ [5, 41, 50]. Наибольшая эффективность наблюдается при исходно высоком уровне ГЦ и меньшая – при невысоком уровне ГЦ. Уменьшение уровня ГЦ наблюдается при применении фолиевой кислоты (0,5-5 мг/сутки) в сочетании с витамином В6. Дополнительных преимуществ не было получено при добавлении в комплекс лечения витамина В12. Вероятно, назначение фолиевой кислоты более патогенетически обосновано при сочетании ГЦ с полиморфизмом MTHFR, так как эти лица имеют наибольшие показатели ГЦ в крови.

Имеются данные об эффективности терапии ТФС в акушерстве с использованием плазмафереза, иммуноглобулина, препаратов простаглицлина, фибринолитических препаратов, препаратов рыбьего жира. Большие надежды возлагают на использование НМГ, а также на внедрение новых методов антикоагулянтной терапии, основанных на использовании аргиналов, гируидинов, антикоагулянтных пептидов, антитромбоцитарных агентов (моноклональные антитела к тромбоцитам, RGD-пептиды) [44, 49].

Таким образом, ранняя диагностика АФС и других ТФС, профилактика, ранняя адекватная терапия предоставят реальную возможность снизить количество тромботических осложнений у беременных. Мы видим, что существует неотложная необходимость в полноценном скрининге беременных для выявления возможных тромбофилических осложнений, что даст возможность поставить своевременно диагноз и начать терапию до возникновения клинических проявлений вышеописанных нозологий.

Данная работа проводится при поддержке Гранта Президента Российской Федерации (молодых ученых – кандидатов наук) МК-163.2011.7■

Кравченко Е.Н., Медяникова И.В., Кропмайер К.П., Куклис Ю.Ч., ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Омск; автор, ответственный за переписку: Кравченко Елена Николаевна, тел. 8 913 620 81 62

Литература:

1. Анти тромботические средства при беременности. Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей // Клявич. фармакология и терапия, - 2005, № 14 (5), с.15-19.
2. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов и возможность ее коррекции лекарственным препаратом Ангиовит / Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовицкова Е.Ф. // Terra medica nova. — 2005. — № 4.
3. Баркаган З.С., Момот А.П., Королюк И.А., Сольхед Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозоболной антикоагулянтами непрямого действия. Информационное письмо, М., 2006 г.
4. Белобородова Е.В., Бишадзе В.О., Баймурадова С.М. Гипергомоцистеинемия и осложненное течение беременности.-

- Русск Мед журнал 2006, с 44-48.
5. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МПНОТ 12 ноября 2008 г. Московский доктор // Вестник Московского городского научного общества терапевтов 2009; 3(92): 1, 4-5.
 6. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния // Клинич. фармакология и терапия 2003. № 12(1). С. 74-80.
 7. Макацария А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Баймурадова. — М.: Триада-Х, 2005. — 216 с.
 8. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. Для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Аюшвилова. — М.: Медианское информационное агентство, 2007. — 1064 с.
 9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии, - Русск Мед журнал 2006, с 2-10.
 10. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. — М.: Литтерра, 2007. — С. 776.
 11. Решетняк Т.М. Низкомолекулярные гепарины в терапии антифосфолипидного синдрома и новые перспективы/ Consilium medicum, 2006 г., Т. 8, № 2, с 55-62.
 12. Сидорова, И.С. Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике / И.С. Сидорова // Гинекология. — 2005. — Т.7, №2 — С. 93-96.
 13. Тромбофилии в акушерской практике: Учебно-методич. пособие /М.С. Зайнуллина, Е.А. Корнишова, М.Л. Степанян, Е.В. Мозговая, Л.А. Александрова / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: Издательство Н-Л, 2005. — 45 с.
 14. Чухловин А.Б., Фезе Б., Зарайской М.И. и соавт. Гиперактивные гены и риск развития острой реакции "трансплантат против хозяина" при илтенсивной терапии онкогематологических заболеваний // Вopr. гематологии, онкологии, иммунопатологии, педиатрии. 2003. 2(1). С. 66-70.
 15. Юдаева Л.С., Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения во время беременности и родов у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани. — Русск Мед журнал 2006, с 11-16.
 16. Anticardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein I antibodies / Marai I, Tincani A., Balestrieri G., Shoenfeld Y. // Autoimmunity 2005; 38 (1): 33—38.
 17. Berman J., Girardi G., Salmon J.E. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss // J. Immunol 2005;174 (1): 485—490.
 18. D'Anna R, G Baviera, Corrado F, R lentile, Granese D, Stella NC. Plasma homocysteine in early and late pregnancies complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction// Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:155-8.
 19. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. 2005;18 (2): CD004734.
 20. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Catroneo MA, Moawad A, Sorokin Y. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. Obstet Gynecol 2005;106:517-524.
 21. Erkan D, Lockshin M.D. How much warfarin is enough in APS related thrombosis? // Thromb. Res 2004;114 (5-6): 435—442.
 22. Galli M, Barbui T. Anti phospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests // Semin. Thromb. Hemost. 2005;31 (1):17—24.
 23. Gallus A.S. Management options for thrombophilias // Semin. Thromb. Hemost. 2005;31 (1): 118—126.
 24. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigue-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoefft M, Riport-Neui S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Lowmolecular- weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood. 2004;103: 3695-3699.
 25. Gris JC. Risk of phlebitis at the risk of miscarriage // Journal of Vascular Diseases. 2007; 32S2: 47-48
 26. Homocysteine levels in women with antiphospholipid syndrome and normal fertile controls / Lee RM, Brown MA, Ward K, et al// J. Reprod. Immunol 2004; 63 (1): 23—30.
 27. Hyperhomocysteinemia is common in patients with antiphospholipid syndrome and may contribute to expression of major thrombotic events / Avivi I, Lanir N, Hoffman R, Brenner B // Blood Coagul. Fibrinolysis 2002,13 (2):169—172.
 28. IVIG in APS pregnancy / Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, Ciccia F. et al // Lupus 2004;13 (9):731—735.
 29. Jilma B, Kamath S, Lip G. Y.H. Antithrombotic therapy in special circumstances // BMJ. 2003; 326: 37—40.
 30. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:412- 424.
 31. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy — a systematic review of randomized therapeutic trials // Thromb. Res 2004; 114 (5—6):419—426.
 32. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti-B2 glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102:294 -300.
 33. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis. Obstet Gynecol. 2005;105:182-192.
 34. Lindqvist PG, Svensson P, Dahlbäck B. Activated protein C resistance - in the absence of factor V Leiden - and pregnancy // J Thromb Haemost 2006; 4: 361-6.
 35. Marai I, Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. The systemic nature of the antiphospholipid syndrome // Scand. J. Rheumatol. 2004;33 (6):365—372.
 36. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Tondi F, Borri P, Scarselli G, Sibai BM. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, care-controlled study. Hypertension. 2005;46:1270 -1274.
 37. Miesbach W, Scharrer I. The antiphospholipid syndrome // Dtsch. Med. Wochenschr. 2004; 129 (47): 2547—2552
 38. Mignini LE, Lathe PM, Villar J, Killy MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. Obstet Gynecol. 2005;105:411- 425.
 39. Nishiguchi T, Kobayashi T. Antiphospholipid syndrome: characteristics and obstetrical management // Curr. Drug Targets 2005;6 (5):593—605.
 40. Ozturk O, Saridogan E, Jauniaux E. Drug intervention in early pregnancy after assisted reproductive technology // Reprod. Biomed. Online. 2004; 9 (4):452—465.
 41. Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. Clin Perinatol. 2004;31:783- 805.
 42. Pregnancy Study Group of Italian Society of Rheumatology. Pregnancy and autoimmunity: Maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome / Tincani A., Rebaioli CB., Frassi M. et al // Autoimmun Rev 2005;4 (7):423—428.
 43. Reber G., de Moerloose P. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies — when and how should they be measured? // Thromb. Res 2004;114 (5—6): 527—531.
 44. Ronin-Walknowska E., Sipak-Sznjziel O. Immunological aspects of premature termination of pregnancies // Med. Wieku Rozwoj. 2003;7 (3): (Suppl 1):65—78.
 45. Soluble thrombomodulin levels among women with a history of recurrent pregnancy loss, with or without antiphospholipid antibodies / De Larranaga G.F., Remondino G., Alonso BS., Voto L. // Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16 (1):31—35.

46. Valerio De Stefano, Elena Rossi, Tommaso Za. Inherited thrombophilia and obstetric complications / *Haematologica reports* 2005;1(10):18-21
47. Velayuthaprabhu S., Archunan G. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion // *Ind. J. Med. Sci.* 2005; 59 (8):347—352.
48. Verspyck E., Marpeau L. Thrombophilias and vascular placental pathology. A survey of the literature // *Rev. Med. Int.* 2005; 26 (2):103—108.
49. Wilkins-Haug L // *OBG management* 2003;15:4.
50. Yasuda S. Pathogenic roles of anti-beta2-GPI antibody in patients with antiphospholipid syndrome // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27 (6):373—378