

Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства  
и младенчества» Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Путилова Наталья Викторовна**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
И ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ  
ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ВРОЖДЕННОЙ И ПРИОБРЕТЕННОЙ  
ТРОМБОФИЛИЕЙ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.В. Башмакова

Екатеринбург - 2011

**СОДЕРЖАНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. РОЛЬ ТРОМБОФИЛИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКЦИИ (обзор литературы).....	21
1.1 Современный взгляд на вопросы классификации, этиологии и патогенеза тромбофилии.....	21
1.2 Генетические формы тромбофилии и беременность.....	25
1.3 Антифосфолипидный синдром в структуре тромбофилии.....	32
1.4 Современные представления о синдроме эндогенной интоксикации.....	43
1.5 Противотромботическая терапия в акушерстве.....	50
1.6 Эфферентные методы лечения в акушерстве.....	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Дизайн исследования.....	62
2.2. Клиническая характеристика анализируемых групп больных.....	67
2.3. Методы исследования.....	71
2.3.1. Исследование системы гемостаза.....	71
2.3.2. Технология обработки крови для гемостазиологических исследований.....	74
2.3.3. Исследование количества эндотелиоцититов и функциональной активности тромбоцитов.....	74
2.3.4. Определение ЦИК и интерлейкинов.....	75
2.3.5. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы (МНМ и МСМ) и осмоляльности плазмы.....	75
2.3.6. Определение гематологических индексов клеточной реактивности.....	76
2.3.7. Определение антифосфолипидных антител (АКЛ, а/т к $\beta 2$ ГП, протромбину, аннексину V).....	76

2.3.8. Обследование на наличие генетических дефектов гемостаза.....	76
2.3.9. Технология проведения эфферентных методов терапии.....	77
2.3.9.1. Технология проведения ПА.....	77
2.3.9.2. Технология проведения КГС.....	78
2.3.10. Оценка состояния здоровья новорожденных.....	79
2.3.11. Морфологическое исследование плацент.....	79
2.3.12. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса.....	80
2.3.13. Методы статистической обработки данных.....	80
<b>ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ.....</b>	<b>83</b>
3.1 Волчаночный антикоагулянт как маркер тромбофилической настроенности организма.....	83
3.2 Характеристика метаболического ответа организма ассоциированного с тромбофилией.....	102
3.2.1. Реакция системы иммунитета на нуклеотидные замены при генетических формах тромбофилии, как пусковой фактор формирования СЭИ.....	102
3.2.2. Определение молекул низкой и средней массы у пациенток с тромбофилией.....	105
3.2.3. Диагностическое значение лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у пациенток с тромбофилией.....	109
3.3 Функциональное состояние эндотелия у пациенток с тромбофилией.....	110
3.4 Обоснование концепции патогенеза тромбогенных осложнений гестации у пациенток с генетической и/или приобретенной тромбофилией.....	113

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ.....	118
4.1 Рациональная противотромботическая терапия на этапе прегравидарной подготовки и периода гестации у пациенток с тромбофилией различного генеза.....	118
4.2 Обоснование применения методов эфферентной терапии в комплексном лечении тромбофилии.....	130
4.3 Клиническая оценка эффективности различных вариантов комплексной терапии тромбофилии с учетом рациональной прегравидарной подготовки.....	142
ГЛАВА 5. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ.....	148
5.1. Морфологическая оценка состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток с тромбофилией.....	148
5.1.1. Морфофункциональная характеристика плацент от беременностей, прервавшихся в ранние сроки у женщин с тромбофилией.....	150
5.1.2. Сравнительная морфофункциональная характеристика плацент при доношенной беременности у пациенток с прегравидарной коррекцией тромбофилии и без таковой.....	155
5.1.3. Сравнительная морфофункциональная характеристика плацент от пациенток с тромбофилией, в лечении которых использовались комплексные методы терапии.....	163

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ТРОМБОФИЛИЕЙ.....	171
6.1. Характеристика состояния здоровья детей на момент рождения, в группе женщин, получивших комплексную патогенетическую терапию тромбофилии.....	171
6.2. Особенности системы гемостаза и гемограммы новорожденных у матерей с тромбофилией.....	176
6.3. Особенности течения раннего неонатального периода детей, рожденных у пациенток с тромбофилией.....	179
6.4. Оценка влияния своевременной диагностики и коррекции материнской тромбофилии на состояние здоровья популяции новорожденных группы высокого риска на примере ФГУ НИИ ОММ.....	182
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	186
ВЫВОДЫ.....	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	213
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	215

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АКЛ	– антикардиолипидные антитела
АРС	– активированный протеин С
АТ-III	– антитромбин III
АФА	– антифосфолипидные антитела
АФС	– антифосфолипидный синдром
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВА	– волчаночный антикоагулянт
ВПГ	– вирус простого герпеса
ГС	– гемосорбция
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИА	– индекс аллергизации
И-П	– инфаркты, петрификаты
ИПК	– интегральный показатель коагуляции
ИСЛК	– индекс сдвига лейкоцитов крови
ИФА	– иммуноферментный анализ
КАФС	– катастрофический антифосфолипидный синдром
КВ	– каолиновое время
КГС	– карбогемосорбция
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
МВП	– межворсинчатое пространство
МНМ	– молекулы низкой массы
МНО	– международное нормализованное отношение
МСМ	– молекулы средней массы
НГ	– нефракционированный гепарин
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НМПК	– нарушение маточно-плацентарного кровообращения
ОЦК	– объем циркулирующей крови

ОЦП	– объем циркулирующей плазмы
ПА	– плазмаферез
ПАФС	– первичный антифосфолипидный синдром
ПН	– плацентарная недостаточность
ПНМК	– преходящие нарушения мозгового кровообращения
ПС	– плазмосорбция
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РАСК	– регуляция агрегантного состояния крови
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
СДР	– синдром дыхательных расстройств
СЗРП	– синдром задержки развития плода
Со	– сосуды ворсин
Со/Стр	– сосудисто-стромальный коэффициент
ССС	– сердечно-сосудистая система
Стр	– строма ворсин
СЭИ	– синдром эндогенной интоксикации
ТАП	– тканевой активатор плазминогена
ТВ	– тромбиновое время
ТМ	– тромбомодулин
ТХУ	– трихлоруксусная кислота
ТЭГ	– тромбоэластограмма
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ТЭМ	– тромбоэластометрия
УАП	– урокиназный активатор плазминогена
ФА	– фибринолитическая активность
ФГ	– фибриноген
Фм	– фибриноид материнский
ФСД	– функциональная система детоксикации

ЦДЭ	– циркулирующие десквамированные эндотелиоциты
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЭАКК	– эписилон-аминокапроновая кислота
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
ЭТ	– эфферентная терапия
F2-20210	– мутация в гене протромбина
FGB-455	– мутация в гене фибриногена
F5 мутация	– мутация Лейдена
ITGB3	– рецептор мембраны тромбоцитов
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
OR	– относительный риск
PAI-1	– ингибитора активатора плазминогена I типа
PPP	– бедная тромбоцитами плазма
PRP	– богатая тромбоцитами плазма
RR	– отношение шансов
Serpine1- PAI-1	– мутация в гене ингибитора активатора плазминогена
$\beta$ 2 ГП1	– $\beta$ 2 гликопротеин I



## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Значительным достижением медицинской науки в современный период времени явилось признание роли наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома (АФС) в развитии различных осложнений беременности: привычного невынашивания, гестозов, антенатальной гибели плода, синдрома задержки внутриутробного роста плода, преждевременной отслойка плаценты. Установлено, что причиной развития акушерской патологии в 70–75% случаев являются наследственные и приобретенные аномалии системы гемостаза [9, 15, 28, 43, 49, 51, 75, 84, 152, 154, 173, 210, 216, 224, 244].

Гемостаз призван поддерживать нормальное агрегатное состояние крови. Изменения в системе гемостаза могут стать причиной развития как геморрагических, так и тромботических состояний, которые возникают у пациентов с самой разнообразной патологией. Неправильно и несвоевременно диагностированная патология системы гемостаза вносит свою печальную лепту в смертность, особенно в практике акушеров-гинекологов и педиатров [30, 42, 51, 58, 84, 87, 104, 126, 127, 148, 223].

На систему гемостаза могут оказывать влияние как физиологические, так и нефизиологические (патологические) факторы. Она активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения.

Активность разных компонентов системы гемостаза изменяется изменяться в широких пределах из-за генетических особенностей или экзогенных воздействий на организм [9, 16, 30, 54, 122, 145].

Сохранение общей активности гемостаза в физиологических пределах определяется как поддержание гемостатического баланса. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [30, 58, 105, 127, 148, 223].

Коагулопатические состояния, характеризующиеся склонностью к развитию рецидивирующих тромбозов кровеносных сосудов различной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови получили название тромбофилии [13, 34, 38, 49, 127, 172, 237].

До недавнего времени приоритетное место среди причин осложнений беременности, ассоциированных с тромбозами, занимал антифосфолипидный синдром (АФС).

Однако в последние годы, в связи с развитием молекулярной генетики, появилась возможность диагностики генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозов (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина и пр.), что позволило объяснить ранее необъяснимые случаи формирования тяжелых осложнений гестации. Особенностью полиморфных вариантов данных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы обычно возникают при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, прием лекарств, образ жизни и т. д.) [51, 84, 173, 185, 210, 224, 244].

Выраженность тромбофилий, частота и тяжесть тромботических эпизодов зависят от степени гемостазиологических нарушений и сопутствующих (фоновых) состояний, патологических процессов и воздействий.

Патологическое тромбообразование или неконтролируемое распространение процесса роста тромба при тромбофилии приводят к нарушению кровообращения в жизненно важных органах либо к потреблению прокоагулянтов с развитием ишемии и одновременно патологического коагулопатического кровотечения. Оба эти состояния могут быть смертельно опасны для организма, их легче предотвратить, чем лечить [30, 42, 87, 104, 105, 126, 248, 252].

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса, приводя к серьезным гестационным осложнениям [15, 36, 45, 50, 92, 109, 145, 198].

По обобщенным данным мировой литературы, на каждые 1000 родов приходится 2 - 5 случаев тромботических осложнений. До 50% венозных тромбозов возникают у женщин до 40 лет и, как правило, все они связаны с беременностью [49, 141, 153, 194, 229].

В России тромбоэмболические осложнения в структуре материнской смертности составляют от 2,8% до 18,3% [2, 6, 9, 13, 14, 16, 103]. Риск тромбозов после гинекологических операций достигает 18 – 22 % [16, 30, 33, 103]. Он весьма высок при злокачественных новообразованиях и септических состояниях [33, 37, 58, 63, 125, 134, 232].

Кроме того, многочисленные исследования последних лет, посвященные изучению биологической роли тромбофилии, позволили выявить взаимосвязь между бесплодием неясного генеза и дефектами системы гемостаза. Неудачи в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) стали рассматриваться с позиции микротромбоза на уровне эндометрия и хориона на начальных этапах беременности [91, 95, 156, 161]. Доказано протромботическое воздействие оральных контрацептивов и их роль в формировании тромбозов, особенно у пациенток с тромбофилией [35, 79, 176, 182].

Несмотря на большой интерес к проблеме диагностики тромбофилии и профилактики тромбозов, в акушерской практике в этом вопросе остается еще много неопределенного: недостаточно изучен механизм тромбообразования на протяжении беременности у пациенток с предрасполагающими дефектами гемостаза, не установлены ранние маркеры тромбогенных осложнений гестации, нет унифицированной, патогенетически обоснованной схемы ведения этого контингента больных как на

прегравидарном этапе, так и во время беременности, отсутствуют эффективно работающие методы скрининговой диагностики гемостазиологических нарушений.

Кроме того, до сегодняшнего дня остается неопределенной биологическая роль ВА.

По данным одних авторов, ВА представляет из себя антитела анионным фосфолипидам – фосфатидилсерину и фосфатидилглицеролу [7, 51, 60, 112, 144, 154]. Другие авторы указывают, что основными антигенами к ВА являются фосфатидилинозитол и фосфатидилхолин [16, 90, 96, 126, 166, 222, 229]. Помимо этого, существует гипотеза о том, что антикоагулянты волчаночного типа являются антителами к протромбину и аннексину V [51, 129, 134, 135, 148, 194, 202, 216].

Интересным также представляется тот факт, что ВА, несмотря на удлинение фосфолипидзависимых тестов свертывания крови *in vitro*, не вызывает повышенной кровоточивости у пациентов, напротив, его наличие ассоциируется с венозными и артериальными тромбозами.

Существует мнение, что такая разнонаправленность действия ВА связана с тем, что в организме активация протромбина, в процессе которой участвуют фосфокиназы, происходит на мембранах активированных тромбоцитов, по отношению к которым ВА не обладает антикоагулянтной активностью [156, 173, 183, 186, 250, 251]. Однако эта точка зрения остается не доказанной и не может полностью объяснить гемостазиологический парадокс ВА.

Остается, также, открытым вопрос, почему ВА, позиционируемый как антитела, всегда определяется с помощью гемостазиологических тестов, а не на основании иммунологических исследований, используемых для идентификации антител и только ли АФС присущи изменения гемостаза, позиционируемые на сегодня в литературе как «эффект ВА» [95, 102, 110, 156, 174].

Отсутствие четких представлений о патофизиологических процессах, происходящих на протяжении беременности у пациенток с тромбофилией, реализующихся впоследствии в гестационные осложнения, приводят к неадекватной терапии и неблагоприятным перинатальным исходам в отношении матери и плода.

В современной литературе практически нет работ, из которых было бы ясно, какие гемостазиологические тесты и в какой логической последовательности наиболее рационально применять для диагностики нарушений свертывания крови при различных формах тромбофилии, равно как и унифицированных методов прогнозирования тромбозов.

В то же время, опыт клинического обследования и лечения подобных больных указывает на необходимость определения совокупных изменений в системе гемостаза, характеризующих степень риска тромбообразования у пациентов с наследственными и приобретенными формами тромбофилии, что позволит своевременно прогнозировать перинатальные осложнения, проводить адекватную противотромботическую терапию, и контролировать эффективность лечения.

Существующие на сегодняшний день методы коррекции гемокоагуляционных осложнений у пациенток с тромбофилией не всегда позволяют эффективно профилактировать нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод, приводящие к декомпенсированной плацентарной недостаточности и, как следствие, к рождению маловесных детей, требующих существенных экономических затрат на реабилитацию [15, 33, 50, 79, 82, 102, 115, 116, 143, 150, 151, 152, 156, 157].

Вероятно при проведении терапии, не учитываются существенные звенья патогенеза формирования тромбозов.

В последнее время в литературе появились исследования, доказывающие центральную роль синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) в ряде патологических процессов, различной этиологической природы [18, 19, 20, 73, 104, 196, 219, 231].

Первоначально этот синдром был описан при критических состояниях, когда значительные метаболические нарушения, приводя к полиорганной недостаточности, являлись причиной гибели пациентов. Однако к настоящему моменту доказано наличие признаков СЭИ и при значительно более благоприятно протекающих заболеваниях, что позволило интерпретировать его как типовой патологический процесс, возникающий в ответ на любую интоксикацию эндо- или экзогенной природы и в зависимости от темпа развития иметь острый или хронический характер [48, 57, 68, 70, 71, 104, 133, 207, 218, 246, 253].

На наш взгляд целесообразно рассмотреть роль СЭИ и в патогенезе формирования тромботических осложнений у пациенток акушерского профиля с тромбофилией различно генеза, что позволит оптимизировать тактику ведения беременности у этой категории больных.

Таким образом, очевидна необходимость продолжения углубленных исследований, направленных на выявление патофизиологических механизмов формирования тромбозов у пациенток акушерского профиля с исходной патологией системы гемостаза, разработки унифицированных, патогенетически обоснованных лечебно-диагностических стандартов ведения этой категории больных с целью снижения материнских и перинатальных потерь и экономических затрат на терапию тяжелых перинатальных осложнений.

### **Цель исследования**

Снижение частоты неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с генетической и приобретенной тромбофилией на основе прогнозирования и профилактики тромбогенных осложнений гестации с учетом совокупных нарушений в системе гемостаза и патофизиологических механизмов формирования тромбозов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру тромбофилии у пациенток акушерского профиля, относящихся к группе высокого риска развития перинатальных осложнений.
2. Определить прогностическое значение волчаночного антикоагулянта в диагностике совокупных гемостазиологических нарушений при тромбофилии различного генеза.
3. Изучить роль синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе формирования тромбозов у пациенток с тромбофилией различного генеза и обосновать патофизиологические механизмы развития тромбогенных осложнений гестации у этой категории больных.
4. Обосновать прогностический скрининг риска развития тромбогенных осложнений гестации у пациенток с тромбофилией с учетом совокупных коагулопатических изменений и степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации.
5. Разработать патогенетически обоснованный комплекс мероприятий на прегравидарном и гестационном этапе, направленный на профилактику и лечение тяжелых перинатальных осложнений, ассоциированных с тромбофилией.
6. Оценить морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток с тромбофилией с учетом сроков проведения и характера комплексной терапии.
7. Оценить состояние здоровья, особенности системы гемостаза и течение раннего неонатального периода новорожденных после проведения патогенетической коррекции материнской тромбофилии.

### **Научная новизна**

Впервые в акушерской практике, на большом клиническом материале, проведена систематизация гемостазиологических нарушений у пациенток с тромбофилией различного генеза, позволившая определить наиболее информативные коагулологические тесты, с высокой степенью

достоверности характеризующие риск развития тромбозов и связанных с ними осложнений гестации.

Впервые на современном методическом уровне доказано, что «волчаночный антикоагулянт» не относится к специфичным серологическим маркерам антифосфолипидного синдрома, а является, по сути, интегральным показателем коагуляции, отражающим суммарные коагулопатические изменения у пациенток с тромбофилией различного генеза, свидетельствующие о повышении общего свертывающего потенциала крови во всех звеньях системы гемостаза (положительное решение о выдаче патента на изобретение от 29.03.2011г. по заявке №.2010129723/15 от15.07.2010г.).

Впервые определена приоритетная роль синдрома эндогенной интоксикации в цепи патофизиологических механизмов формирования тромбозов у пациенток с различными формами тромбофилий, что позволило обосновать оригинальную концепцию патогенеза тромбогенных осложнений гестации у этой категории больных и разработать прогностический скрининг патологии фетоплацентарного комплекса.

Впервые в акушерской практике обоснован комплексный патогенетический подход к профилактике и терапии тромбогенных осложнений гестации у пациенток с тромбофилией с учетом совокупных коагулопатических изменений и степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации, позволяющий осуществить системный перинатальный подход к тактике ведения данного контингента больных на прегравидарном и гестационном этапе (патент на изобретение № 2367446 от 20.09.2009, медицинская технология № 2010/246 от 25.06.2010г.) [66, 75].

### **Практическая значимость исследования**

В результате проведенных исследований предложена комплексная система перинатально ориентированной акушерской помощи пациенткам с различными формами тромбофилии (генетической и приобретенной):



- определены категории пациенток, подлежащих обследованию на наличие тромбофилии различного генеза;
- систематизированы диагностические мероприятия, направленные на выявление характера тромбофилии и совокупных гемостазиологических нарушений;
- предложены скрининговые методы прогнозирования тромбогенных осложнений гестации с учетом степени выраженности коагулопатии и синдрома эндогенной интоксикации;
- обоснована целесообразность и показана эффективность проведения комплексной терапии тромбофилии с применением гепариноидов и экстракорпоральной детоксикации, начиная с прегравидарного этапа;
- разработаны клинические протоколы ведения пациенток с тромбофилией различного генеза на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности.

Внедрение предложенной системы в акушерскую практику позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи и снизить риск развития тяжелых перинатальных осложнений для матери и плода.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. В структуре тромбофилии у пациенток группы высокого риска развития перинатальных осложнений приоритетное место занимают сочетанные формы и антифосфолипидный синдром. Волчаночный антикоагулянт не относится к специфичным маркерам антифосфолипидного синдрома, а является, по сути, интегральным показателем коагуляции, отражающим суммарные коагулопатические изменения у пациенток с тромбофилией различного генеза, свидетельствующие о повышении общего свертывающего потенциала крови во всех звеньях системы гемостаза.

2. Синдром эндогенной интоксикации является отправной точкой в формировании тромбозов у пациенток с тромбофилией, развиваясь, как типовой патологический процесс, в ответ на аутоиммунную агрессию при тромбофилии любого генеза и запуская каскад патофизиологических

механизмов, приводящих к тромбогенным осложнениям гестации. В качестве скринингового исследования степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации могут использоваться лейкоцитарные индексы клеточной реактивности.

3. Комплексная патогенетически обоснованная терапия тромбофилии должна включать не только методы воздействия на систему гемостаза, но и снижать токсическую агрессию, обусловленную формированием синдрома эндогенной интоксикации. Терапией выбора являются гепариноиды, с учетом их комплексного влияния на различные звенья гемокоагуляции и сочетание гепариноидов с эфферентными методами, предпочтительнее карбогемосорбция, позволяющими существенно уменьшить степень выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

4. Проведение комплексной терапии тромбофилии, начиная с прегравидарного этапа, благоприятно влияет на рост, развитие и дифференцировку ворсинчатого хориона, препятствует формированию структурной незрелости плаценты, активируя действие сосудистых компенсаторно-пролиферативных реакций, нормализует материнско-плодовое кровообращение, что позволяет существенно снизить репродуктивные потери и тяжелые осложнения беременности.

5. Разработанные в результате исследования клинические протоколы ведения пациенток с тромбофилией, начиная с прегравидарного этапа, позволяют не только пролонгировать беременность, но и улучшать состояние детей при рождении, повышая их адаптационные возможности во время раннего неонатального периода.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России (г.Екатеринбург), Перинатальных центров Свердловской, Курганской, Тюменской и Пермской областей. Результаты исследования используются в педагогическом процессе для аспирантов и ординаторов ФГУ «НИИ ОММ», на кафедре акушерства и гинекологии,

педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

По материалам исследования получены патенты на изобретение: «Способ лечения антифосфолипидного синдрома» № 2188680 от 10.09.2002г., «Способ лечения антифосфолипидного синдрома» № 2232028 от 10.07.2004г., «Способ профилактики тяжелых осложнений беременности у пациенток с тромбофилией» № 2367446 от 20.09.2009г.; положительное решение о выдаче патента по заявке № 2010129723/15 от 15.07.2010 г. «Способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией»; издана медицинская технология: «Способ профилактики и коррекции гестационных осложнений у пациенток с дефектами гемостаза» № 2010/246 от 25.06.2010 г.

#### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации доложены на VI Европейском симпозиуме по иммунобиологии тромбоцитов, гранулоцитов, красной крови (Амстердам, 2000 г.), на VIII и X форумах «Мать и дитя» (Москва, 2006 - 2009), I Конгрессе акушеров-гинекологов Урала (Екатеринбург, 2009), 1V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010).

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 3 патента на изобретение, 1 положительное решение о выдаче патента, 1 медицинская технология, 2 международные публикации (Нидерланды, Украина), 1 монография, 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 241 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 21 рисунком и 44 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов,

практических рекомендаций. Список литературы включает 253 источника, из которых 107 отечественных и 146 зарубежных.

### **Личный вклад автора**

Автором лично осуществлялось ведение пациенток с тромбофилией, оценивалось состояние системы гемостаза, клиничко-лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации, осуществлялся индивидуальный подбор вариантов комплексной противотромботической терапии с использованием эфферентных методик, основанный на характере коагулопатии и состоянии кровообращения в маточно-плацентарно-плодовом русле, изучались исходы беременности у этой категории больных, проводился анализ и оценка результатов исследования.

Все клинические исследования, обзор литературы, анализ и интерпретация клинических и лабораторных данных, статистическая обработка результатов выполнены лично автором.

## **ГЛАВА 1. РОЛЬ ТРОМБОФИЛИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКЦИИ (обзор литературы)**

### **1.1. Современный взгляд на вопросы классификации, этиологии и патогенеза тромбофилии**

В настоящее время не вызывает сомнения, что тромбозы являются основной причиной летальных исходов в мире. Только в США от артериальных тромбозов ежегодно погибает около 2 млн. человек и приблизительно такому же количеству больных удастся пережить эпизоды глубоких венозных тромбозов, тромбоэмболий, цереброваскулярных тромбозов, транзиторных ишемических атак и других тромботических эпизодов [173, 184, 185, 188].

Вопреки сложившемуся стереотипу интерпретации структуры летальности, даже от онкологической патологии погибает приблизительно в 4 раза меньше больных, нежели от тромботических эпизодов [47, 49, 119, 141, 142, 228].

По обобщенным данным мировой литературы, на каждые 1000 родов приходится 2 - 5 случаев тромботических осложнений. До 50% венозных тромбозов возникают у женщин до 40 лет и, как правило, они связаны с беременностью [49, 141, 153, 194, 229].

В России тромбоэмболические осложнения в структуре материнской смертности составляют от 2,8% до 18,3% [2, 6, 9, 13, 14, 16, 103]. Риск тромбозов после гинекологических операций достигает 18 – 22 % [16, 30, 33, 103]. Он весьма высок при гормональной терапии и контрацепции, при злокачественных новообразованиях и септических состояниях [33, 37, 58, 63, 125, 134, 232].

Коагулопатические состояния, характеризующиеся склонностью к развитию рецидивирующих тромбозов кровеносных сосудов различной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови, получили название тромбофилии.

Впервые термин «тромбофилия» был введен Egeberg в 1965 году для описания тенденции к венозным тромбозам, обусловленным дефицитом АТ III. Позже этот термин широко внедрился и стал объединять множество расстройств, сопровождающихся повышенной предрасположенностью к тромбозам, включая как наследственные, так и приобретенные.

За последнее время взгляды на патогенез тромбофилических состояний претерпели значительные изменения. Это связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Благодаря этим открытиям выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, среди которых одно из первых мест занимают акушерские осложнения: привычная потеря плода, гестозы, плацентарная недостаточность (ПН), HELLP-синдром и др.

Различают две основные группы тромбофилии [13, 34, 38, 49, 127, 172, 237].

1 связанная преимущественно с изменениями реологических свойств и клеточного состава крови;

2 обусловленная первичными нарушениями в системе гемостаза.

В первой группе выделяют формы, связанные с избытком клеток крови и ее сгущением (полицитемия, эритроцитозы, тромбоцитемии и др.), с нарушениями формы и деформабельности эритроцитов (например, множественные тромбозы и инфаркты при серповидноклеточной анемии), с повышением вязкости плазмы (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, криоглобулинемия и др.). Эта группа является предметом изучения гематологов.

Во второй группе выделяют формы:

а) связанные с повышением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (в том числе вследствие нарушения равновесия между стимуляторами и ингибиторами агрегации в плазме крови);

б) связанные с гиперпродукцией и гиперактивностью фактора Виллебранда;

в) связанные с дефицитом или аномалиями основных физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, белков C и S), факторов свертывания крови, компонентов фибринолитической и калликреинкининовой системы (нарушение образования протромбиназы, дефицит фактора XII, плазменного прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, активатора плазминогена, ряд молекулярных аномалий фибриногена и др.);

г) связанные с образованием патологических антител, взаимодействующих с плазматической мембраной циркулирующих клеток крови и эндотелиоцитов и перестраивающих систему гемостаза в прокоагулянтную сторону.

Все эти нарушения могут быть как наследственными, т. е. генетически обусловленными, так и приобретенными (симптоматическими).

Активность тромбофилии, частота и тяжесть тромботических эпизодов зависят от степени нарушений в системе гемостаза, а также сопутствующих (фоновых) состояний и триггерных воздействий.

Гемостаз призван поддерживать нормальное агрегатное состояние крови. Изменения в системе гемостаза могут стать причиной развития как геморрагических, так и тромботических состояний, которые возникают у пациентов с самой разнообразной патологией. Неправильно и несвоевременно диагностированная патология системы гемостаза вносит свою печальную лепту в смертность, особенно в практике акушеров-гинекологов и педиатров

Составляющие систему гемостаза компоненты условно можно разделить на морфологические и функциональные [30, 42, 51, 58, 84, 87, 104, 126, 127, 148, 223]. К морфологическим компонентам системы гемостаза относятся эндотелий сосудов, клеточные элементы крови, плазменные компоненты (белки, небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны), кроветворные органы. Функциональные компоненты системы гемостаза представлены прокоагулянтами, ингибиторами коагуляции,

антикоагулянтами, профибринолитиками, ингибиторами фибринолиза.

Активность разных компонентов системы гемостаза может изменяться в широких пределах из-за генетических особенностей или экзогенных воздействий на организм [9, 16, 30, 54, 122, 145].

Сохранение общей активности гемостаза в физиологических пределах определяется как поддержание гемостатического баланса. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [30, 58, 105, 127, 148, 223].

Патологическое тромбообразование или неконтролируемое распространение процесса роста тромба приводят к нарушению кровообращения в жизненно важных органах либо к потреблению прокоагулянтов с развитием ишемии и одновременно патологического коагулопатического кровотечения. Оба эти состояния могут быть смертельно опасны для организма, их легче предотвратить, чем лечить [30, 42, 87, 104, 105, 126, 248, 252].

Система гемостаза регулируется не только своими внутренними механизмами. Она тесно связана с функционированием организма в целом и меняет свое функциональное состояние в зависимости от состояния макроорганизма.

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса, приводя к серьезным гестационным осложнениям [15, 36, 45, 50, 92, 109, 145, 198].

Кроме того, многочисленные исследования, посвященные изучению биологической роли тромбофилии, позволили выявить взаимосвязь между бесплодием неясного генеза и дефектами системы гемостаза. Неудачи в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) стали рассматриваться с позиции микротромбоза на уровне эндометрия и хориона



на начальных этапах беременности [35, 79, 91, 95, 156, 161, 176]. Доказано протромботическое воздействие оральных контрацептивов и их роль в формировании тромбозов, особенно у пациенток с тромбофилией.

Помимо этого, в акушерстве, как ни в какой другой отрасли, четко прослеживается наследственная предрасположенность к тромбообразованию: беременность, роды и послеродовый период у пациенток, родственники которых имеют тромбозы в анамнезе, часто осложняется тромбоэмболическими осложнениями.

По данным мировой литературы, беременность, являясь фактором риска тромбозов, увеличивает опасность тромбоэмболических осложнений в 10 раз по сравнению с той же возрастной группой вне беременности [49, 50, 186, 192, 204].

## **1.2. Генетические формы тромбофилии и беременность**

История с расшифровкой молекулярно-генетических причин тромбофилии начинается с 1965 года, когда у 1-2% больных венозными тромбозами впервые были выявлены дефекты в гене АТ-III. После того, как в 70-80 гг. был расшифрован механизм участия протеинов С и S в регуляции процессов коагуляции, генетические исследования позволили обнаружить повреждения генов этих белков у 5-10% больных с семейными тромбозами [13, 15, 16, 51, 122, 183, 221].

Однако настоящий бум в исследовании молекулярных основ наследственной тромбофилии начался в 1993 году, когда при исследовании нескольких семей с тромбозами был выявлен генетически детерминированный феномен устойчивости к активированному протеину С, а в 1994 году был установлен и генетический дефект, приводящий к развитию резистентности к активированному протеину С (АПС) - точечная мутация в гене FV. Мутантный вариант этого гена получил название "Лейден". Затем последовало выявление еще целого ряда мутаций, следствием которых являются нарушения свертывающей и

противосвертывающей систем, приводящих к тромбофилии [51, 84, 173, 185, 210, 224, 244].

Современные исследования дают основания полагать, что наследственные формы тромбофилии могут приводить к таким серьезным осложнениям беременности, как привычное невынашивание с потерей плода на разных сроках, тяжелым гестозам, плацентарной недостаточности, внутриутробной задержке развития плода, отслойке или инфаркту плаценты [9, 15, 28, 75, 82, 216].

Большую клиническую значимость в формировании тромбофилии имеют изменения в последовательности ДНК, которые в целом известны как генный полиморфизм. Эти изменения в последовательностях структуры генов встречаются с различной частотой и имеют влияние на функцию белков. В настоящее время распознано определенное количество полиморфных генов, которые модулируют баланс между протромботическим и антитромботическим потенциалом в свертывающем каскаде. Полиморфизм белков свертывающего каскада встречается у 1-4% населения, с переменным влиянием на тромботический риск [83, 110, 111, 114, 128].

Генный полиморфизм не обязательно ведет к состоянию болезни. Эти изменения в ДНК сохраняются в популяции. Влияние на белки, которые они кодируют, может быть переменным, в некоторых случаях даже благоприятным. Частота встречаемости различных вариантов полиморфизма меняется от одной популяции к другой, отражая древнюю адаптацию к специфическим условиям среды. Для реализации генного полиморфизма в патологический процесс необходимо влияние разрешающих факторов [19, 48, 158, 162, 164, 169, 184, 190, 238, 242].

Учитывая сложные взаимодействия необходимые при модуляции тромботических и антитромботических процессов, для функционального контроля свертывания имеет значение генный полиморфизм ключевых рецепторов, ферментов и кофакторов. Основные ингибиторы тромбоза - антитромбин III (АТ III), протеин С, протеин S, которые образуют комплекс,

препятствующий избыточному тромбообразованию. Типично этот комплекс связывается с факторами V и VIII, инактивируя их и ограничивая прогрессию образования сгустка. Потеря взаимодействия между этим антитромботическим комплексом (АТШ-протеин S-протеин C) и факторами каскада свертывания, ведет к нерегулируемой прогрессии каскада свертывания и избыточному тромбообразованию [13, 16, 51, 124, 188, 233, 245, 241] .

Резистентность к активированному протеину C (мутация в гене фактора V Лейден) встречается с частотой 2-5% в общей популяции и характеризуется замещением аминокислоты глутамина аргинином на 506 позиции фактора V [16, 51, 124, 245, 241].

Эта патология приводит к потере ингибирования формирования сгустков и повышению тромботического потенциала свертывающего каскада.

Даже при адекватном количестве и качестве протеина C, протеина S и АТШ, антитромботический регуляторный комплекс становится неэффективным. Относительный риск тромбоза в присутствии фактора V Лейден меняется дозозависимо.

Гетерозиготные носители фактора V Лейден имеют десятикратное увеличение риска венозного тромбоза. Гомозиготное носительство увеличивает риск тромбоза в 91 раз [49, 51, 188, 233, 245].

Лейденовская мутация гена V фактора свертывания крови в настоящее время считается наиболее значимым при тромбофилии генетическим повреждением. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному принципу.

Следует особо отметить, что в подавляющем большинстве случаев встречается гетерозиготное носительство мутации, гомозиготное носительство встречается достаточно редко, в связи с высокой летальностью.

На фоне Лейденовской мутации риск развития тромбозов при приеме гормональных контрацептивов повышается в 30—50 раз. Поэтому некоторые авторы предлагают обследовать на наличие Лейденовской мутации всех

женщин, принимающих гормональные контрацептивы или собирающихся их принимать [129, 130, 131, 139, 140, 159, 164, 179, 199, 205, 211].

Интересно, что недавние исследования показали, что у носителей Лейденовской мутации частота успеха подсадов зародышей при ЭКО примерно в 2 раза выше, чем среди пациенток, не являющихся носителями данной мутации. Эти любопытные данные указывают на то, что, несмотря на повышенную вероятность развития осложнений, фертильность пациенток с Лейденовской мутацией (вероятность наступления беременности в каждом цикле) выше. Это может быть одним из объяснений того, почему данная мутация так распространилась в популяции после своего появления около 20 тысяч лет назад [13, 51, 130, 131, 185, 200, 210].

Среди женщин с привычным невынашиванием, фактор V Лейден имеет вклад в неблагоприятные исходы беременности прежде всего в группе пациенток, имеющих выкидыши во втором триместре. У носителей имеющих 2 и более выкидыша, фактор V Лейден встречается в 2,5 раза чаще, чем в контроле [84, 85, 115, 173, 209, 240].

Второй по частоте встречаемости мутации, ассоциированной с тромбозами, в Европейской популяции является мутация G20210A в гене протромбина, которая локализована в 3'-концевой некодирующей части гена и не вызывает изменения фермента, но приводит к повышению его уровня в плазме крови. Полагают, что это обусловлено повышением стабильности его мРНК [13, 16, 33, 45, 51, 116, 132, 143, 146, 147, 166, 175, 177, 197, 201, 228].

Мутация гена протромбина характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210. Уровень протромбина у носителей данной мутации может быть в полтора-два раза выше, чем в норме. Гетерозиготными носителями гена являются 2-3% представителей европейской расы [45, 51, 116, 132, 143, 146, 147, 166, 175].

Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного

гена. Риск возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболий у носителей мутации G20210A в 2-4 раза выше, чем у лиц без мутации.

Гетерозиготные носители мутации протромбина 20210A встречаются в 3 раза чаще среди лиц с венозным тромбозом и в 9 раз чаще среди лиц с семейным тромбозом [16, 33, 45, 51, 143, 146, 147, 166].

При возникновении тромбозов мутация G20210A часто встречается в сочетании с Лейденовской мутацией [16, 51, 124, 147, 166, 175, 177].

Еще одно частое состояние в общей популяции - гипергомоцистеинемия - является также важным фактором, имеющим вклад в общий риск тромботической болезни. Доказано, что повышение уровня гомоцистеина в крови от мягкого до умеренного ассоциируется с повышением риска тромбоза. Ограничение в продуктах питания фолиевой кислоты и витамина B12 являются наиболее частой причиной этого [3, 29, 37, 41, 49, 84, 89, 102, 118, 136, 167, 189, 194, 204, 216, 221, 236].

Гипергомоцистеинемия сама по себе является мультифакторным процессом, с вовлечением генетических и негенетических аспектов метаболизма гомоцистеина. В наиболее частом наследуемом случае (генетическая гипергомоцистеинемия) происходит замена аминокислоты цитозин (С) на тимидин (Т) в положении 677 молекулы метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), со снижением каталитической активности и торможением конверсии гомоцистеина в метионин. Конверсия снижается еще больше при недостатке фолиевой кислоты. Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация C677T. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Наличие этой мутации всегда сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. За снижение ферментной активности на этом пути могут быть ответственны и другие варианты полиморфизма, ведущие к повышению уровня гомоцистеина [3, 31, 47, 49, 89, 118, 136, 167, 204, 216, 221, 236].

Мутация наследуется по аутосомно-рецессивному признаку. У гомозиготных лиц наблюдается умеренное повышение уровня гомоцистеина плазмы крови, особенно в условиях дефицита фолиевой кислоты.

В отношении гомоцистеина большое количество исследований поддерживает связь между мягким - умеренным повышением и гестозом [49, 89, 118, 136, 204, 216, 221, 236]. Уже в 15 недель повышенный уровень гомоцистеина указывает на 3-х кратное увеличение риска тяжелого гестоза. На основе мета-анализа 5-ти исследований, было найдено, что мягкое и умеренное повышение гомоцистеина значительно ассоциировано с риском тяжелого гестоза, в то время как дефицит фолиевой кислоты не имеет такой связи [47, 49, 89, 118, 136, 204, 216, 221].

Гипергомоцистеинемия, дефицит фолиевой кислоты, полиморфизм MTHFR могут также иметь вклад в развитие отслойки и инфаркта плаценты, задержки внутриутробного развития плода. Она встречается в 3 раза чаще у пациенток с перечисленной патологией по сравнению с контролем (31% versus 9%), при этом уровни натошак повышены более значимо, чем после приема метионина. Комбинация гетерозиготности по двум видам полиморфизма MTHFR, C677T и A1298C, встречается почти в четверти случаев отслоек плаценты [3, 31, 136, 148, 156, 166, 176, 194, 221].

Следующим характерным признаком большинства тромботических осложнений является снижение активности фибринолитической системы (ФА). В связи с этим, определение генетических детерминант фибринолитического потенциала является важным шагом при установлении молекулярных основ наследуемой тромбофилии.

Наиболее серьезным наследственным дефектом фибринолитической системы является дефект плазминогена, приводящий к снижению либо отсутствию способности образования активной формы - плазмина. Однако, дисплазминогенемия встречается редко и ее скрининг с помощью молекулярных методов не является оправданным. Наиболее же частой причиной уменьшения фибринолитического потенциала является

недостаточно эффективная конвертация плазминогена в плазмин, обусловленная снижением активности тканевого (ТАП) или/и урокиназного (УАП) активаторов плазминогена. Последнее может быть связано как с наследственными факторами, так и с различными приобретенными состояниями, а чаще всего, обусловлено взаимодействием этих двух составляющих [5, 6, 9, 30, 33, 47, 49, 59, 76, 84, 124, 128, 228, 233].

В последнее время большое внимание уделяется роли ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI-1) в снижении фибринолитического потенциала у больных тромбозами. В плазме основная часть этого ингибитора находится в активной форме, которая имеет высокое сродство и к ТАП, и к УАП. Показано, что повышение уровня РАI-1 не только является частым наблюдением при тромбозах, но также имеет в ряде случаев прогностическое значение [49, 59, 76, 84, 108, 122, 124, 128, 236, 244].

Установлено, что множественные наследуемые тромбофилии часто взаимодействуют на месте материнско-плодового соприкосновения [4, 5, 77, 83, 89, 134, 148, 227].

В соответствии с Менделевским типом наследования, плод унаследует один из материнских аллелей каждого гена белков свертывающего каскада.

Хронологически, артериальное снабжение плода устанавливается, когда спиральные артерии матери проникают в интервиллезные пространства, с образованием материнского и плодового кровоснабжения плаценты на 3-4 неделе после зачатия [4, 19, 56, 226, 239, 252].

Гистологически, данные об ишемии плаценты могут быть найдены как на материнской, так и на плодовой стороне. Неизвестно, является ли риск патологии плаценты более высоким в присутствии материнской или плодовой тромбофилии, по отдельности или в сочетании. Начальные исследования фактора V Лейден при самопроизвольных выкидышах, предполагают некоторый сдвиг в сторону повышенного наследования у плода материнского полиморфизма, что говорит о роли плода в общем риске тромбоза. Интересно, что полиморфизм MTHFR в сочетании C677T и

A1298C находят значительно чаще в крови самопроизвольных выкидышей, чем в крови новорожденных при обычных родах [19, 56, 223, 226, 232].

В акушерской практике своевременная коррекция гемостазиологических нарушений, профилактика тромбозов и связанных с ними осложнений беременности у пациенток с наследственными тромбофилиями является первостепенной задачей. В связи с этим основной проблемой этой части современной медицины является выявление маркеров тромбофилий и отработка режимов противотромботической терапии (дозировки и комбинации препаратов, длительности их назначения и т.д.). Можно предполагать, что предрасположенность к тромбозам детерминирована генетически во многих случаях их возникновения. Однако сегодня с достоверностью можно говорить о наличии генетических дефектов – мутаций в генах системы свертывания крови – лишь при определенном типе тромбофилий.

### **1.3. Антифосфолипидный синдром в структуре тромбофилии**

Среди множества гетерогенных причин тромбофилических состояний и тромбозов важнейшее место занимает антифосфолипидный синдром (АФС).

АФС или Hughes-синдром, названный в честь английского врача-ревматолога, впервые его описавшего, принято считать клинико-лабораторным симптомокомплексом аутоиммунного генеза, включающим в себя рецидивирующие тромбозы, привычную потерю плода, тромбоцитопению и наличие в общем кровотоке циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА) [2, 6, 7, 14, 15, 43, 49, 112, 139, 152, 154, 155, 171]. Сама логика названия этого синдрома подразумевает ведущую (или, по крайней мере, важную) роль АФА в его патогенезе.

Впервые АФА были идентифицированы Вассерманом (1907г.) при ложноположительном серологическом исследовании на сифилис [60, 74, 86, 99, 112, 139, 155]. Стабильные ложноположительные серологические реакции на сифилис, впоследствии были ассоциированы с аутоиммунным процессом у лиц, имеющих в анамнезе тромбозы, тромбоцитопении и



невынашивание плода.

В начале 50-х годов в сыворотках крови больных СКВ обнаружили «циркулирующий ингибитор свертывания крови», названный волчаночным антикоагулянтом (ВА). Было установлено, что при СКВ продукция ВА сопровождается не кровоточивостью, а парадоксальным увеличением частоты тромботических осложнений [6, 7, 14, 43, 49, 112, 139, 155, 171].

Предполагалось, что ВА относится к антителам, взаимодействующим с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран.

При дальнейших исследованиях было определено, что антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител, различающихся по иммунохимической специфичности. Это в первую очередь связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов, различных по структуре и иммуногенности. Оказалось, что антитела, содержащиеся в сыворотке больных с АФС, реагируют с различными фосфолипидными антигенами, локализованными на клеточных мембранах: фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсерином, фосфатидилинозитолом [8, 11, 24, 49, 61, 81, 112, 206, 208, 229].

До настоящего времени исследователи не пришли к единому мнению относительно того, какие именно фосфолипиды являются истинными аутоантигенами для ВА. По данным одних авторов, антигены представлены отрицательно заряженными (анионными) фосфолипидами - фосфатидилсерином, фосфатидилглицеролом, а также нейтральным фосфолипидом фосфатидилэтаноламином, когда он находится в гексагональной фазе [7, 51, 60, 112, 144, 154]. Другие авторы указывают, что основными антигенами являются фосфатидилинозитол и фосфатидилхолин [16, 90, 96, 126, 166, 222, 229].

Отсутствие четких представлений об антигенной специфичности ВА привело к тому, что весь указанный спектр аутоантител, представленный иммуноглобулинами классов G, M и реже A, и стали называть ВА, определяя

его не на основании иммунологических тестов, используемых для идентификации антител, а при помощи гемостазиологических исследований, направленных на изучение фосфолипидзависимых коагуляционных реакций.

Удлинение этих реакций *in vitro*, при парадоксальном образовании тромбов *in vivo* получило название «эффект ВА» [95, 102, 110, 156, 174].

В последующем было установлено, что помимо антител к различным фосфолипидам, к развитию эффекта ВА приводят и антитела к протромбину [121, 129, 134, 135, 148, 171, 185].

Предполагают, что связывание протромбина с фосфолипидами клеточных мембран увеличивается в присутствии антител к протромбину, в результате чего другие факторы коагуляции не могут связаться с фосфолипидами; возможно этим и объясняется удлинение времени фосфолипидзависимых коагуляционных тестов, однако вопрос тромбообразования при этом остается открытым [129, 134, 185].

Имеется и другая точка зрения, согласно которой протромбин при наличии антител перекрестно реагирует с плазминогеном, вследствие чего фибриноген не может быть расщеплен в фибрин. В связи с этим можно полагать, что существует 2 различных вида антител к протромбину, которые могут усиливать или ингибировать свертывание крови [121, 135, 148].

Кроме того, эффект ВА связывают и с наличием антител к аннексину V [5, 10, 12, 28, 34, 36, 48, 50, 51, 194, 202, 216, 223, 224, 243]. Аннексин V – кальций-зависимый протеин с молекулярной массой 35 кД, который представлен во многих тканях, а главным образом на эндотелиальных клетках и плаценте. В низких концентрациях аннексин V присутствует в тромбоцитах, в более высоких – в эритроцитах и лейкоцитах. Он обладает выраженными антикоагулянтными свойствами *in vitro*. Это свойство аннексина V обусловлено его высоким сродством к анионным фосфолипидам и способностью препятствовать активированным факторам свертывания крови связываться с фосфолипидами клеточных мембран по кальций-зависимому механизму.

Антикоагулянтный эффект аннексина V базируется на его способности образовывать двумерные кластеры на поверхности клеток. Эти кластеры являются высокоэффективным "щитом" против связывания факторов свертывающей системы крови.

Аннексин V в обязательном порядке синтезируется трофобластами и локализуется на апикальных поверхностях микроворсинок. Удаление аннексина V с клеточной поверхности ускоряет коагуляцию плазмы крови [11, 30, 44, 170, 203, 214].

Антитела к аннексину V были описаны как высокоспецифичный фактор риска гибели морфологически нормального плода, начиная с 10-й недели нормальной беременности. Установлена строгая корреляция между наличием антител к аннексину V и неудачами оплодотворения *in vitro*. Была показана важная роль этих антител в развитии тромбозов [35, 84, 96, 102, 130, 171, 178].

Повышенный уровень антител IgG и IgM к аннексину V связывают с удлинением фосфолипидзависимых тестов свертывания крови, обеспечивающих эффект ВА, и обнаруживают при многих состояниях, связанных с АФС и апоптозом [34, 36, 48, 50, 216, 223, 224, 243].

Таким образом, по всей вероятности ВА является проявлением действия различных групп аутоиммунных антител на каскад коагуляции, и, наряду с клиническими проявлениями, входит в состав критериев диагностики АФС.

Механизм возникновения тромбоза у пациентов с ВА изучен недостаточно. Возможно, происходит снижение антитромботического потенциала эндотелия за счет уменьшения экспрессии тромбомодулина (ТМ), снижения синтеза простациклина (ПГ<sub>2</sub>), тканевого активатора плазминогена и гепарина, повышается экспрессия тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена [156, 173, 183, 186, 250, 251]. Однако объяснения гемостазиологическому парадоксу ВА в настоящее время нет.

В то же время, по данным современной литературы отмечено, что более чем в 40% случаев присутствия ВА в плазме крови больных с тромботическими проявлениями других лабораторных критериев АФС может не быть. Доказано так же, что риск тромбоза у лиц с ВА в 9 раз выше, чем в среднем в популяции [112, 139, 152, 154, 155, 177].

В отдельную группу антифосфолипидных антител выделены антитела к кардиолипину (дифосфатидилглицеролу), присутствующие на внутренней мембране митохондрий. Антикардиолипиновые антитела (АКЛ) определяются с помощью иммунологических тестов на основе кардиолипина [6, 8, 12, 53, 113, 122]. Доказано, что ВА и АКЛ обладают неодинаковой иммунной активностью. АКЛ являются чувствительным, но в отличие от ВА неспецифичным серологическим маркером АФС, так как встречаемость АКЛ при различных заболеваниях значительно выше, чем частота развития АФС [136, 144, 154, 165, 197].

Большой интерес представляют исследования последних лет, направленные на изучение патогенетического и клинического значения антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I ( $\beta_2$ ГП I) у женщин с акушерской патологией.

$\beta_2$ ГП I - белок с молекулярной массой 50 кД, обладает естественной антикоагулянтной активностью, присутствует в нормальной плазме в концентрации около 150-300 мкг/мл и циркулирует в ассоциации с липопротеидами.

При обследовании женщины с невынашиванием беременности в анамнезе и выявленными АФА (ВА и АКЛ) и сравнении с контрольной группой, Falcon C.R, et al. (1997) обнаружили статистически значимую связь между акушерской патологией, и антителами к  $\beta_2$ ГП I IgG и M ( $p < 0,05$ ). Напротив, связи между АКЛ и невынашиванием беременности, в отсутствие антител к  $\beta_2$ ГП I выявлено не было [144, 195, 202, 220, 243, 249, 250].

Далее было установлено, что для развития АФС АКЛ должны быть связаны с  $\beta_2$ ГП I, участвующим в процессе свертывания крови. Обнаружение АКЛ в сыворотке крови вне связи с антителами к  $\beta_2$ ГП I характерно для

больных с инфекционными заболеваниями и не ассоциируется с тромбозами, тогда как антитела к  $\beta_2$ ГП I в большинстве случаев были предвестниками тромбоза [136, 144, 202, 220, 243, 250].

Далее *in vitro* было установлено, что антитела к  $\beta_2$ ГП воздействуют на определенные этапы свертывания крови: ингибируют синтез простациклина эндотелиальными клетками, ингибируют активацию протеина C и антикоагулянтную активность протеина S, нарушая тем самым работу противотромботического комплекса и индуцируя активность тромбоцитов [133, 180, 202, 218, 220, 243, 250].

В исследованиях Е.Л. Насонова и соавт. показано, что у больных СКВ повышение уровня антител к  $\beta_2$ ГП, относящихся к IgG, в сыворотке крови коррелирует с развитием АФС в целом и его основными клиническими проявлениями в отдельности (венозный и артериальный тромбоз, акушерская патология и тромбоцитопения), а также некоторыми дополнительными признаками синдрома (трофические язвы голени, гемолитическая анемия и поражение клапанов сердца). Кроме того, увеличение уровня антител к  $\beta_2$ ГП, относящихся к IgM, ассоциируется с привычным невынашиванием беременности [60, 61].

Таким образом, антитела к  $\beta_2$ ГП могут свидетельствовать о развитии протромботического состояния и формировании АФС.

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что, несмотря на то, что развитие АФС может быть обусловлено различными АФА, приоритетная роль в диагностике этой патологии отводится именно антителам к  $\beta_2$ ГП [195, 202, 220, 243, 249].

Причины возникновения АФС и его распространенность в популяции остаются малоизученными.

В литературе описаны семейные случаи АФС, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к заболеванию [50, 84, 86, 144, 147, 152].

Клинические проявления АФС чрезвычайно разнообразны — от

локальных артериовенозных тромбозов, затрагивающих сосуды любого калибра и локализации, до катастрофических, с развитием ДВС-синдрома, респираторного дистресс-синдрома, нарушений мозгового и коронарного кровообращения, острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбозом крупных сосудов, нередко приводящих к летальному исходу [43, 60, 155, 171, 187, 206, 208, 248].

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что АФС является одним из наиболее часто встречающихся видов тромбофилии, в связи с чем его распознавание должно включаться в диагностический процесс во всех случаях ранних и особенно рецидивирующих венозных и артериальных тромбозов различной локализации, тромбоэмболии, динамических нарушений мозгового кровообращения и ишемических инсультов, в том числе протекающих с синдромами мигрени, нарушениями памяти, парезами, эписиндромом, нарушениями зрения и другими церебрально-сосудистыми проявлениями, а также при привычном невынашивании беременности (внутриутробная гибель плода, выкидыши), наличии ливедо, умеренной тромбоцитопении, сочетающейся с тромбозами и ишемией, ложноположительной реакцией Вассермана и другими клинико-лабораторными проявлениями [48, 50, 216, 223, 224, 243].

Наиболее опасным сочетанием является ассоциация АФС с одним или несколькими видами генетически-детерминированных тромбофилий, что значительно увеличивает риск тромбозов.

До недавнего времени считалось, что акушерская патология, ассоциированная с АФС, представлена в основном синдромом потери плода.

И действительно, в структуре причин привычного невынашивания беременности АФС занимает лидирующее положение. На его долю, как самостоятельного процесса, приходится 40% - 60% случаев, у пациенток с СКВ - 25% - 87% случаев. Достаточно высока частота выявления АФС в группе женщин с искусственным оплодотворением - 15% - 38% [50, 51, 194, 202, 216, 223, 224, 243].

Однако в дальнейшем было установлено, что АФС вызывает не только привычное невынашивание беременности. Этот синдром может стать причиной таких серьезных осложнений гестации, как тяжелые формы гестозов вплоть до преэклампсии и эклампсии; HELLP-синдром; первичная плацентарная недостаточность (ПН) с исходом в синдром задержки развития плода (СЗРП), что нередко приводит к внутриутробной гибели плода на разных сроках; преждевременные роды с рождением маловесных детей и детей с критической массой тела, требующих длительной интенсивной терапии [48, 87, 8, 90, 102, 106, 223, 224, 243].

Клинически выделяют первичный АФС (ПАФС), который развивается у пациентов в отсутствие СКВ или другого системного аутоиммунного заболевания; вторичный АФС на фоне системных аутоиммунных процессов и катастрофический АФС (КАФС), характеризующийся острым, агрессивным и обширным тромбозом [11, 12, 50, 223, 226, 232].

Впервые КАФС был описан Dosekun в 1990 г. Asherson и Cervera сформулировали определение КАФС в 1991 г.

Сегодня КАФС принято считать особой эволюционной разновидностью АФС, для которой характерны быстрое фатальное прогрессирование, полиорганная недостаточность, развивающаяся в течение недель/дней в виде каскада эпизодов тромбозов и необходимости проведения интенсивной терапии. Доказано, что несмотря на проводимую терапию, при КАФС в 45% случаев наступает летальный исход вследствие почечной/сердечной недостаточности, недостаточности гиповолюмии или множественных поражений ЦНС при отсутствии реакции на стероидно-антикоагулянтную терапию. Без своевременно проведенного лечения летальность достигает 60% [15, 43, 49, 112, 139, 152, 154].

У женщин АФС наблюдается в 2-5 раз чаще, чем у мужчин, причем, если при первичном АФС отношение числа больных женщин и мужчин составляет 4:1, то при вторичной форме заболевания этот показатель достигает 7:1, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью

женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [49, 112, 139, 152, 158].

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) показало, что у больных с АФС чаще, чем в популяции встречаются HLA: DR4, DR7, DRw53, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к заболеванию [50, 84, 86, 144, 147, 152]. В литературе описаны семейные случаи АФС, составляющие, по данным некоторых авторов, до 2% [86, 144, 147]. Возможно, что существуют две формы заболевания: спорадическая и семейная.

Среди женщин с вторичным АФС на фоне СКВ или другой аутоиммунной патологии невынашивание беременности регистрируется в 38% случаев [11, 12, 50, 223, 226, 232]. Что касается женщин с ПАФС, то данные литературы разноречивы. Так, Oshiro В. et al. (1996) сообщают о выявлении диагностически значимых титров АФА у 21% женщин, имевших в анамнезе невынашивание беременности. Из них у 84% имелись неблагоприятные исходы первой беременности, 50% потерь составила внутриутробная гибель плода, и у 80% пациенток с АФА имелся в анамнезе по крайней мере один подобный исход (в контрольной группе – менее, чем у 25%). Yetman et al. (1996) при обследовании на маркеры АФС 866 женщин с привычным невынашиванием беременности у 17,3% выявили АКЛ, у 10,1% - другие виды АФА. По данным Birdsall et al. (1992) при обследовании четырех групп женщин: с привычным невынашиванием, внутриутробной гибелью плода, отягощенным акушерским анамнезом и с СКВ, АФА были выявлены в 41%, 29%, 19% и 69% соответственно. Однако Eroglu G.E. и Scopelitis E. (1994) только в 5,6% случаев выявили IgG АКЛ в умеренном и высоком титре у 72 в остальном здоровых женщин, имевших в анамнезе 3 и более самопроизвольных выкидыша.

Следовательно, частота обнаружения АФА в группах женщин с привычным невынашиванием беременности колеблется от 5,6% до 69% и зависит от наличия у пациенток аутоиммунной патологии, а также от того,



какой уровень титров, какой класс Ig АФА и какой маркер АФС выявляется [15, 43, 49, 112, 139, 152, 154].

Таким образом, по имеющимся литературным данным, течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений не предсказуемы и в большинстве случаев не связаны с изменением титров, типом АФА и активностью аутоиммунного процесса. При этом у одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других – артериальными, у третьих – акушерской патологией или тромбоцитопенией.

Критерии диагностики антифосфолипидного синдрома были сформулированы в октябре 1998 на VIII Международном симпозиуме по антителам к фосфолипидам в Саппоро (Япония). Впервые подчеркивалось, что васкулопатия, а не только тромбоз, является частью АФС, а также были расширены критерии, относящиеся к беременности за счет включения тяжелой преэклампсии. Эти критерии не базировались на доказательных фактах.

В дальнейшем доказательные критерии были предложены на конференции в Тормине (Сицилия, 2002г.). Новые критерии были разработаны как для первичного, так и для вторичного АФС и должны были подтверждаться более чем одной методикой исследования.

В 2005 году на семинаре в Сиднее, предшествовавшем XI международному конгрессу по антифосфолипидным антителам, были рассмотрены новые клинические, лабораторные, экспериментальные данные по АФС, появившиеся со времени публикации в 1998 году Саппоровских предварительных критериев классификации АФС [129, 138, 149, 171, 185].

Эти клинические критерии диагностики АФС включают:

- наличие одного или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе, подтвержденных доплеровским исследованием или гистологически

- акушерскую патологию, включающую три или более необъяснимых последовательных аборта или регрессирующих беременности до 10 недельного срока; один или более необъяснимых случаев гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации; один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности.

К лабораторным критериям относятся:

- умеренный или высокий уровень антител к  $\beta$ -2-ГП-I класса IgG и/или IgM в сыворотке крови, определяемый с помощью стандартного иммуноферментного метода;

- умеренный или высокий уровень  $\beta$ -2-гликопротеин-I-зависимых АКЛ класса IgG и/или IgM, определяемый с помощью стандартного иммуноферментного метода;

- позитивный тест на наличие ВА в плазме, определяемого по удлинению фосфолипидзависимых коагулологических тестов (согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза, 1990 г.).

АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия.

Таким образом, с учетом приоритетной роли АФС в формировании тромбогенных осложнений беременности, чрезвычайно важной представляется проблема своевременной диагностики этой патологии и коррекции гемостазиологических нарушений, как на прегравидарном этапе, так и на протяжении всей беременности и послеродового периода.

Кроме того требует уточнения роль ВА в развитии протромботических состояний любого генеза в связи с отсутствием ясных представлений о его антигенных детерминантах и его значения как предиктора тромбоза.

#### **1.4. Современные представления о синдроме эндогенной интоксикации**

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) относится к числу наиболее распространенных в клинической практике и наблюдается при самых различных, этиологически и патогенетически нетождественных состояниях [1, 18, 19, 20, 73, 104, 133, 196, 219, 231]. Доказано, что СЭИ является неизменным и определяющим звеном шока любой этиологии [48, 52, 123, 133, 157, 191, 195].

Клинике, патогенезу и лечению СЭИ посвящено в последние годы большое количество публикаций [19, 20, 39, 48, 57, 68, 70, 71, 104, 133, 207, 218, 246, 253]. Согласно сложившемуся представлению, под СЭИ понимают отравление организма промежуточными и конечными продуктами обмена веществ, вследствие накопления их выше физиологической нормы в связи с активацией катаболических процессов при снижении эндогенной детоксикации. Несмотря на многообразие веществ эндогенной природы, обладающих токсическими свойствами, и точек приложения их повреждающего действия, клинические проявления симптомокомплекса СЭИ малоспецифичны и характеризуются общими симптомами интоксикации [1, 18, 19, 20, 107, 133, 207, 218].

В последние годы в иностранной литературе достаточно широкое распространение получила оригинальная концепция сущности СЭИ: возникновение системного (генерализованного) воспаления (systemic inflammatory response syndrome - SIRS) [207, 218, 246, 253], к которому могут привести такие различные патологические процессы, как тканевая деструкция и выраженная гипоксия тканей вследствие хронической интоксикации [231, 234, 235, 253].

Первоначально СЭИ был описан при критических состояниях (шок, сепсис, панкреонекроз, ожоговая болезнь, уремия), при которых значительные метаболические нарушения, приводя к полиорганной недостаточности, являлись причиной гибели пациентов.

В последние годы имеется тенденция к универсализации СЭИ [20, 27, 104, 133, 196, 218, 246, 253]. Детальное изучение клинических и лабораторных изменений позволило выявить наличие синдрома и при значительно более благоприятно протекающих заболеваниях, когда СЭИ не представляет угрозы, но значительно ухудшает качество жизни больных: при неосложненном инфаркте миокарда и ишемической болезни сердца [70, 71, 104], в педиатрической практике [20, 78, 98, 100, 101], деформирующем остеоартрозе [246, 253], ревматоидных заболеваниях [39, 57, 68, 70, 71].

Механизмы возникновения СЭИ различного генеза однотипны: среди источников интоксикации основное внимание уделяется очагам воспалительной деструкции, ишемизированным тканям, зонам естественной вегетации микрофлоры в организме [68, 70, 71, 104, 246, 253].

Повреждающее воздействие образующихся факторов эндогенной интоксикации (эндотоксинов) на организм больного может быть сосредоточено в трех основных направлениях [19, 20, 27, 52, 57, 68, 70, 71, 104, 246]:

- в форме остановки обменных процессов в связи с накоплением конечных продуктов обмена или ближайших предшествующих метаболитов;
- в форме переключения синтетических процессов на продукцию нефизиологических соединений, вплоть до так называемого "летального синтеза", ведущего к появлению во внутренней среде избытка резко токсичных веществ;
- в форме повреждения клеточных мембран, которое является наиболее вредоносным. Во всяком случае, современные представления о механизме действия эндотоксинов на уровне клеток целостного организма основываются на ведущей роли в нем мембранодеструктивных явлений.

Считается, что все формы токсического влияния эндотоксинов на органы и системы целостного организма реализуются в специфическом ответе на первичное повреждающее действие этих субстанций. Такой ответ организма не только не ограничивает, но и расширяет повреждающее

воздействие эндотоксинов, с развитием генерализации процесса, что, в свою очередь усугубляет патологические изменения структуры органов-мишеней токсической агрессии и усиливает расстройства функциональной системы детоксикации [57, 68, 70, 71].

На международном симпозиуме в г. Санкт-Петербурге (1994 г) СЭИ был определен как общепатологический синдром с клиническими проявлениями интоксикации при различных патологических состояниях, неоднородных по этиологии и тяжести [70, 71]. Интоксикация вызвана накоплением в тканях биологических продуктов, являющихся результатом реагирования на повреждающий фактор [20, 27, 52].

Развитие и прогрессирование СЭИ связано с несоответствием между образованием токсических веществ, в том числе образующихся в результате последующей токсической аутоагрессии, и способностью регуляторных и защитных систем организма, входящих в функциональную систему детоксикации (ФСД), их трансформировать, нейтрализовать и элиминировать. Существенное значение могут иметь нарушения соотношений между веществами-антагонистами в гуморальных регуляторных системах (ферменты – антиферменты, прокоагулянты – антикоагулянты, оксиданты – антиоксиданты, цитокины – антицитокины и т. д.) [57, 68, 70, 71, 73, 85, 97, 160, 168, 212, 247].

Исходя из взаимоотношений эндогенной интоксикации и возможностей ФСД выделяют 5 стадий развития СЭИ по В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушеву (1990) (табл. 1.1) [57, 68, 70, 71, 73].

В начале процесса токсины и метаболиты поступают в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость и распространяются из патологического очага (воспаление, травмированные ткани, опухоли и т.д.). Если защитные системы организма (ФСД) в состоянии обезвредить эти вещества, клинической симптоматики может и не возникнуть. Это скрытый или транзиторный эндотоксикоз, так называемая нулевая, латентная фаза заболевания или стадия компенсации (I).

## Стадии развития эндотоксикоза

Стадия эндотоксикоза	Эндогенная интоксикация	Функциональная система детоксикации (ФСД)
1. Компенсации	Появление избытка первичных эндотоксинов	Адекватное усиление работы ФСД
2. Напряжения (субкомпенсации)	Развитие вторичной аутоагрессии	Неадекватное усиление работы ФСД
3. Обратимой декомпенсации	Прогрессирование вторичной аутоагрессии	Недостаточность ФСД и органов жизнеобеспечения
4. Необратимой декомпенсации	Развитие жизнеугрожающих нарушений	Несостоятельность ФСД и органов жизнеобеспечения
5. Терминальная	Нарушения приобретают необратимый характер	Полная дезинтеграция ФСД и органов жизнеобеспечения

В стадии напряжения (II) скорость наработки токсических соединений определенно превышает возможности ФСД, что приводит к умеренному увеличению их концентрации в плазме крови, развитию вторичной аутоагрессии и оседанию эндотоксинов на клеточных мембранах. Это стадия накопления продуктов первичного аффекта.

Дальнейшее прогрессирование СЭИ ведет к накоплению продуктов токсической агрессии на клеточных мембранах в высоких концентрациях, достигая фазы «полного насыщения» мембран, после чего происходит умеренное снижение их концентрации на мембранах с резким увеличением в плазме крови. Повреждение мембран приводит к извращению мембранных

процессов и выходу в кровотоки «закрытых» антигенов: происходит появление патологических аутоантител, комплексов фибриногена и гепарина с тромбогенными белками, свободных радикалов, нестабильных гидроперекисей. Развивается стадия обратимой декомпенсации регуляторных систем и прогрессирования вторичной аутоагрессии – III стадия СЭИ.

Дальнейшее развитие эндотоксемии приводит к проникновению продуктов нарушенного метаболизма внутрь клетки, вызывая нарушение внутриклеточного обмена, повреждение биологических мембран и цитоллиз, что ведет к появлению аутоантигенов, нарушению распределения и диссеминации цитолокализованных веществ и появлению патологических метаболитов. Это стадия мембранной несостоятельности и нарушенного метаболизма определяется как стадия необратимой декомпенсации (IV).

В последующем грубые нарушения регуляции и обменных процессов ведут к нарушению внутренней среды макроорганизма, ломке барьеров, всасыванию неизмененных или малоизмененных продуктов кишечника, что приводит к финальной стадии дезинтеграции организма как биологического целого. Это терминальная стадия СЭИ (V).

Как следует из перечисленных механизмов развития СЭИ, они основаны на многочисленных "порочных кругах", являются аутокаталитическими и обуславливают развитие клинических проявлений эндотоксикоза у больных.

Ряд авторов выделяют три компонента СЭИ: микробиологический, биохимический и иммунологический [57, 71, 97, 121, 246].

Среди патологических биохимических процессов большое внимание уделяется активации протеолиза с нарушением общего ферментативного гомеостаза организма, причем отмечается прямая корреляция уровня протеолитической активности крови с такими интегральными маркерами СЭИ как лейкоцитарный индекс интоксикации, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней и низкой массы [71, 97, 121].

В настоящее время сделана попытка сформулировать само понятие «субстрат эндогенной интоксикации».

Большинство авторов считает универсальным маркером СЭИ именно молекулы низкой и средней массы (МНМ и МСМ). Появление средне- и низкомолекулярных соединений, способных вызвать токсическое воздействие, накапливающихся в организме практически при всех болезненных состояниях, носит универсальный характер и является метаболическим ответом организма на любой агрессивный фактор [52, 57, 58, 70, 71, 121].

Важным патофизиологическим механизмом развития СЭИ является и активация процессов перекисного окисления липидов, инициируемых свободными кислородными радикалами [52, 71, 97, 121].

Кроме того, при СЭИ наблюдаются выраженные изменения иммунного статуса, проявляющиеся, как правило, иммунодепрессией [70, 85, 97, 160].

Ключевую роль в развитии синдрома играют активированные нейтрофилы и медиаторы различных типов. Прежде всего, это дериваты активированных полиморфноядерных лейкоцитов, цитокины, обладающие повреждающим действием на ткани и компоненты комплемента [52, 58, 71, 107].

Стимуляция цитокиновой системы является общим путем развития многих патологических состояний, приводящих к активации макрофагов и гиперпродукции провоспалительных цитокинов (сепсис, ишемия, гипоксия). Вторичные компоненты и эффекторные молекулы могут вызывать клиническое проявление СЭИ [52, 70, 107, 168, 247].

Некоторые авторы определяющим патогенетическим механизмом СЭИ различного генеза считают генерализованное нарушение микроциркуляции, провоцируемое каскадным высвобождением биологически активных продуктов из активированных клеточных элементов, в частности, макрофагов; преобладание вследствие различных причин катаболических процессов; нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями,



приводящее к накоплению недоокисленных продуктов обмена, в том числе маркера анаэробного метаболизма – лактата [1, 18, 20, 52, 57, 58].

Другие исследователи на первое место последствий СЭИ ставят генерализованное поражение эндотелия и нарушение регуляции системы гемостаза с преимущественной активацией коагуляционных механизмов, специфическим и неспецифическим угнетением системы естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза [27, 33, 39, 48, 104, 105, 234, 235].

Для объективной оценки наличия СЭИ существуют различные неспецифические лабораторные методы, позволяющие с той или иной степенью точности и достоверности судить о выраженности синдрома.

Широко используется определение количества лейкоцитов и их функциональной активности с помощью НСТ-теста, оценка лейкоцитарной формулы, определение иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), продуктов перекисного окисления липидов [33, 39, 48, 107].

Повсеместно распространено определение уровня МНМ и МСМ, являющихся общепризнанным биохимическим маркером СЭИ при различных патологических состояниях [52, 70, 71, 121, 235].

Учитывая вышесказанное, следует подчеркнуть неспецифичность СЭИ, возникающего при столь различных по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и тяжести заболеваний. Однако в акушерской практике этому процессу не уделяется должного внимания: отсутствуют литературные данные по изучению вклада СЭИ в патогенез гестационных осложнений, ведущих к тяжелым пренатальным повреждениям плода и инвалидизации матери.

В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть роль СЭИ в цепи патофизиологических превращений формирования тромбозов у пациенток с различными формами тромбофилии, что позволит оптимизировать методы терапевтического воздействия с целью профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

### **1.5. Противотромботическая терапия в акушерстве**

Вопросы коррекции гемостаза и профилактики повторных тромбозов при тромбофилии представляют сложную проблему.

В акушерской практике эта проблема приобретает особые трудности, в связи с особенностями физиологической перестройки системы гемостаза к беременности и необходимостью учитывать влияние препаратов различных групп на развивающийся плод.

Кроме того, лечение, без сомнения, должно быть патогенетически обоснованным, поскольку использование только общепринятых способов терапии тромбозов часто оказывается недостаточно эффективным.

Необходимо учитывать также тот факт, что нарушения гемостаза, обусловленные тромбофилией, оказывают неблагоприятное воздействие на течение беременности, начиная с этапа имплантации оплодотворенной яйцеклетки, следовательно, успех терапии будет зависеть от своевременности ее применения.

Таким образом, критериями противотромботической терапии в акушерской практике являются ее эффективность и безопасность для матери и плода. Из всего арсенала противотромботических средств (непрямые и прямые антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики) препаратами выбора были и остаются гепарин и его производные.

Применение непрямых антикоагулянтов в акушерстве нежелательно в связи с тем, что они проходят через плаценту и обладают тератогенным и эмбриотоксическим эффектами.

При использовании аспирина необходимо помнить, что он обладает только дезагрегантным эффектом, не оказывая влияния на внутреннее звено коагуляции. Кроме того, вмешиваясь в «арахидоновый каскад» этот препарат не только угнетает выработку тромбоксана A<sub>2</sub>, но и подавляет синтез простаглицлина, что крайне нежелательно, поскольку при тромбофилиях простаглицлинсинтетическая функция эндотелия и без того снижена. Учитывая этот факт, патогенетически оправданным является назначение

малых доз аспирина, не оказывающих выраженное простациклинсупрессивное действие [6, 12, 15, 33, 50, 82, 93, 104, 143, 149, 167, 168, 180]. Однако такая терапия, как правило, не решает всех проблем, связанных с нарушениями гемостаза при тромбофилии.

В акушерской практике нефракционированный гепарин (НГ) занимает особое место в связи с немедленным антикоагулянтным эффектом, существованием антидота, легкостью управления дозой, отсутствием тератогенного и эмбриотоксического эффектов.

Однако, несмотря на множество преимуществ, НГ обладает рядом нежелательных побочных свойств, которые в основном предопределены его структурой.

НГ представляет собой смесь кислых макромолекулярных цепей сульфатированных анионов мукополисахаридов с высоковариабельной молекулярной массой от 4000 до 40 000 Д.

Как известно, основные эффекты НГ – антитромбиновый и антитромбопластиновый. В основе этих эффектов лежит взаимодействие комплекса гепарин-АТ III с тромбином и комплекса гепарин-АТ III с рядом факторов свертывания (Ха, XIIa, XIa, IXa). Соотношение у НГ анти-IIIa- и анти-Ха-активности составляет 1:1. [13, 15, 28, 79, 102, 115, 116, 118].

Вследствие гетерогенности структуры НГ имеет биодоступность лишь 30%, так как связывается с множеством белков плазмы, клеток крови и эндотелия. Кроме того, НГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор IV), образуя комплекс гепарин-фактор IV. Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении в результате образования антител к этому комплексу (наиболее опасная форма тромбоза).

Другим нежелательным эффектом НГ является истощение АТ III при длительном его применении в больших дозах, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы НГ в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту [28, 79, 102, 115, 116].

Некоторые авторы связывают повторные тромботические осложнения, наблюдающиеся на фоне терапии НГ у больных с АФС, со способностью гепарина индуцировать синтез АФА [23, 24, 28, 29, 174, 179, 181].

НГ обладает коротким периодом полувыведения. При внутривенном использовании время полужизни НГ составляет 2 ч, что требует частого применения препарата; при подкожном введении время полужизни НГ увеличивается из-за длительного всасывания из подкожного депо: в этом случае возможно применение НГ 2 раза в сутки через 12 ч.

Терапевтический эффект НГ достигается при увеличении активированного АЧТВ в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормой, что требует регулярного лабораторного контроля в связи с опасностью геморрагий – основного побочного эффекта НГ.

К другим побочным влияниям НГ относятся остеопороз, алоpecia, некроз кожи; возможно проявление реакции гиперчувствительности.

В последнее десятилетие в клиническую медицину активно внедрились низкомолекулярные гепарины (НМГ), зарекомендовавшие себя с лучшей стороны, так как в большинстве случаев проявляют большую противотромботическую активность и достоверно гораздо более низкую по сравнению с НГ выраженность геморрагических осложнений и других побочных эффектов [34, 38, 42, 45, 48, 49, 50, 51, 150, 151, 152, 156, 157].

НМГ получают путем деполимеризации НГ, их молекулярная масса колеблется в пределах от 4 до 8 кД. Деполимеризацию можно осуществить химическим, ферментным и физическим методом ( $\gamma$ -излучение) [3, 5, 6, 9, 217, 223, 225].

Изменение структуры молекулы НГ, т.е. уменьшение молекулярной массы почти в 3 раза, повлекло за собой и изменения фармакодинамики и фармакокинетики.

НМГ имеют более высокую биодоступность, чем НГ (около 98%), больший период полужизни. НМГ меньше связываются с белками плазмы, что обеспечивает большую предсказуемость антикоагулянтного эффекта.

Кроме того, НМГ в гораздо меньшей степени, чем НГ, связываются с клетками эндотелия, что обеспечивает длительную циркуляцию в плазме (в 2-4 раза дольше).

НМГ не обладают антитромбиновым свойством и, следовательно, не вызывают гипокоагуляции. Они меньше подвержены действию антигепаринового фактора IV тромбоцитов и, соответственно, реже вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению [2, 11, 12, 14, 16, 117, 120, 169 172].

В отличие от НГ, препараты этой группы обладают высоким отношением анти-Ха-факторной к анти-Па-факторной активности (10:1). Противосвертывающий эффект обусловлен, в первую очередь, ингибированием фактора Ха и незначительным связыванием антитромбина плазмы, что обуславливает их выраженную противотромботическую и слабую антикоагуляционную активность. Преимущественное влияние на Ха фактор оказывает благоприятное влияние на эффективность и переносимость НМГ по сравнению с НГ и, соответственно, на ожидаемую противотромботическую активность и риск развития кровотечения [6, 11, 13, 15, 16, 74, 117, 126, 145].

В отличие от НГ, благодаря меньшей молекулярной массе и большей биодоступности, НМГ обеспечивают продолжительный противотромботический эффект в значительно меньших суточных дозах. Возможно однократное подкожное введение препарата в сутки: у пациентов сохраняется “антитромботическое состояние” после подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 ч, несмотря на то, что уже через 12 ч после инъекции анти-Ха-активность не обнаруживается [2, 10, 12, 16, 117, 126, 145].

Учитывая механизм действия НМГ и результаты их применения в широкой клинической практике, большинство исследователей считают, что нет необходимости в лабораторном контроле при использовании НМГ в профилактических целях [42, 45, 48, 49, 150, 151, 152, 156]. Тем не менее,

оценку их антикоагулянтного эффекта можно проводить по анти-Ха-активности [49, 150, 152, 156].

До появления НМГ контроль терапии преследовал цель обеспечения адекватной дозы НГ во избежание опасных геморрагических осложнений. При применении НМГ практически не существует проблемы гипокоагуляционных эффектов. Однако, весьма актуален контроль эффективности препарата. Для этой цели можно использовать такие маркеры тромбофилии, как комплекс тромбин-антитромбин, продукты деградации фибрина-фибриногена, Д-Димеры, АЧТВ [58, 83, 87, 93, 102, 137, 143, 161, 193].

Установление отсутствия трансплацентарного перехода НМГ открыло большие возможности широкого применения его в акушерской практике.

Различают профилактические и лечебные дозы НМГ, зависящие от степени поражения системы гемостаза и массы тела больного. Важным остается вопрос о длительности терапии, которая зависит от основного заболевания. Так, у беременных с наследственной тромбофилией необходимо применять НМГ на протяжении всей беременности. В этом случае НМГ являются препаратами выбора еще и потому, что при длительной терапии не вызывает остеопении.

Однако отсутствие влияния на первичное звено гемостаза и систему фибринолиза (ФА), невыраженный тромболитический эффект, не всегда приводят к желаемому результату в профилактике тромбозов и связанных с ними осложнений беременности при тромбофилии [14, 23, 28, 217, 223, 225, 230].

Кроме того, есть еще один недостаток НМГ при длительной терапии в акушерстве – возможность только парентерального введения, т.к. при пероральном приеме, в результате частичного десульфатирования снижается их антитромботическая активность и значительно ускоряется элиминация из организма. Поэтому для пероральной гепаринотерапии потребовалось создание особой фармацевтической формы гепарина, которая ускорила бы

его всасывание и тем самым уменьшила степень его десульфатирования. Такие лекарственные формы были созданы в США, Японии, Германии, Италии, однако, по неизвестным причинам клиническое применение нашел пока лишь препарат сулодексид [151, 152, 156, 161, 193, 225].

Сулодексид - это антитромболитический препарат, относящийся к группе гепариноидов, который содержит два гликозаминогликана высокой степени очистки, выделяемых по оригинальной технологии из слизистой оболочки кишечника свиньи: быструю фракцию гепарина (80%) и дерматан сульфат (20%) [3, 72, 75, 146, 147, 149, 168].

Фармакокинетика сулодексида определяется не простой суммой двух компонентов, а обусловлена совокупной активностью и взаимодействием их, что обеспечивает синергический эффект, повышающий антитромботический потенциал в сравнении с НГ и НМГ при меньшем риске кровотечения [173 182 183 187 230, 246, 247].

К основным видам действия двух составляющих фракций сулодексида относятся [23, 75, 91, 194, 201, 216, 239, 240, 246]:

1. Антитромботическая активность: подавление активированного фактора Ха, тромбина (IIa фактора); усиление синтеза и секреции простагландина I<sub>2</sub>; снижение уровня фибриногена в крови.

2. Фибринолитическое действие: усиление выделения тканевого активатора плазминогена в просвет сосудов; уменьшение содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена.

3. Антиатерогенное действие: снижение общего холестерина на 25-31%; снижение холестерина липопротеидов очень низкой и низкой плотности на 29-42%; снижение триглицеридов на 30-35%; подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток субэндотелия.

4. Ангиопротекторное действие: восстановление нормальной толщины базальной мембраны, нормальной плотности отрицательного электрического заряда базальной мембраны сосудов; антипролиферативное действие на клетки мезангия и гладкомышечные клетки сосудистой стенки;

уменьшение продукции экстрацеллюлярного матрикса; защита и восстановление структурной и функциональной целостности эндотелия артерий, вен и капилляров.

5. Антигипертензивное действие: в эндотелиальных клетках сосудов блокирует выброс мощного вазоконстриктора эндотелина-I; стимулирует выброс эндотелиального фактора релаксации оксида азота; в гладкомышечных клетках блокирует внутриклеточную мобилизацию  $Ca^{++}$  и образование комплекса  $Ca$  - тромбомодулин, снижая тем самым контрактильные свойства сосудов; в мезангиальных клетках клубочков блокирует синтез эндотелина-I.

Несомненным преимуществом сулодексида по сравнению с НГ и НМГ является его эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь, а также простой контроль за лечением. При парентеральном введении сулодексида рекомендуют определять АЧТВ, при пероральном введении контроль за показателями гемостаза не требуется [239 240 246].

Благодаря своей способности выступать на различных уровнях в качестве защитного фактора гемостаза, сулодексид широко применяется при лечении всех типов патологии артерий и вен [3, 23, 63, 141, 147, 182, 215].

Для оценки клинической эффективности сулодексида проводились контролируемые рандомизированные исследования, которые убедительно продемонстрировано, что как внутривенные курсы лечения (600 ЕД/сут. сулодексида в течение 2-4 нед.), так и длительный его прием внутрь (по 500-1000 ЕД /сут.), вызывают достоверное клиническое и лабораторное улучшение [23, 91, 194, 201, 224, 230, 232].

В акушерской практике сулодексид широко используется у больных с сахарным диабетом, с учетом его гиполипидемического влияния, однако принимая во внимание существенные преимущества препарата перед НГ и НМГ по механизму противотромботического воздействия, целесообразно



рассмотреть его вклад в профилактику тромбогенных осложнений гестации у пациенток с тромбофилией различного генеза [65, 66].

Таким образом, анализ современных представлений и взглядов на профилактику и лечение тромботических осложнений у беременных, несмотря на значительные успехи современной медицины, показывает сохраняющуюся актуальность данного вопроса и необходимость дальнейших научных изысканий в этом направлении

### **1.6. Эфферентные методы лечения в акушерстве**

Эфферентные или экстракорпоральные методы терапии (ЭТ) в настоящее время широко применяются в различных областях медицины, прежде всего для восстановления нарушенного гомеостаза. Эти методы, как известно, основаны на четырех основных процессах: диффузии, фильтрации (конвекции), сорбции, гравитации (центрифугирования).

Каждый из методов ЭТ имеет свои возможности по элиминации из организма токсических веществ определенной молекулярной массы, свои преимущества и недостатки. Так, гемодиализ и перитонеальный диализ способны эффективно удалять вещества с низкой молекулярной массой, гемосорбция (ГС) и плазмсорбция (ПС) — в основном вещества со средней молекулярной массой (от 500 до 5000 Д). Плазмаферез (ПА) удаляет вещества различной молекулярной массы, находящиеся в плазме крови, каскадная плазмофильтрация выводит часть плазмы с высокой молекулярной массой, включая липопротеиды низкой плотности и иммуноглобулины. Иммуносорбция селективно извлекает вещества с различной молекулярной массой. При цитаферезе удаляются различные клетки крови [21, 22, 27, 40, 46, 49].

Учитывая, что при использовании методов ЭТ воздействие осуществляется на такую многокомпонентную систему, как кровь, эффекты, при этом возникающие, имеют чрезвычайно широкий спектр.

Все многообразие эффектов подразделяется на специфические и неспецифические [21, 22, 40, 64].

Специфические эффекты предполагают основные виды воздействия: детоксикация, реокоррекция и иммунокоррекция [22, 40].

Детоксикация достигается путем выведения экзогенных и эндогенных токсических веществ, обладающих биорегуляторными эффектами, содержание которых повышено при остром и хроническом СЭИ. Избыток регуляторных веществ ведет к снижению, а затем к подавлению чувствительности системы детоксикации и генерализации СЭИ. Кроме того, эндотоксемия определяет искаженный ответ на медикаментозную терапию. Деблокирующий эффект в системе детоксикации при проведении методов ЭТ приводит к повышению восприимчивости лекарственных препаратов [64, 71, 85, 88, 90].

Реокоррегирующее действие ЭТ реализуется посредством удаления части малопластичных форменных элементов крови и плазменных факторов свертывания, грубодисперсных белков, присутствие которых в значительной мере определяет уровень вязкости плазмы. Кроме того, реокоррегирующий эффект обусловлен также изменением состояния сосудистого тонуса и системы микроциркуляции вследствие изменения соотношения в плазме крови вазоактивных веществ [40, 90, 95, 97].

Иммунокоррекция обусловлена удалением из кровеносного русла антигенов и аутоантител. Кроме того, иммунокоррегирующий эффект обусловлен также улучшением функционирования системы фагоцитирующих мононуклеаров в связи с изменением функциональных свойств клеточных мембран вследствие неспецифической активации при контакте с чужеродными поверхностями экстракорпоральных магистралей. Доказано, что адекватное функционирование иммунной системы, как правило, продолжается в течение нескольких месяцев после экстракорпоральной разгрузки. [95, 97, 242, 251].

Неспецифические эффекты методов ЭТ определяются, прежде всего, контактом крови с поверхностями магистралей и мешков. При этом активируются неспецифические и специфические защитные реакции

организма, которые обычно возникают в ответ на внедрение во внутреннюю среду организма чужеродных иммунных субстанций. Неспецифические эффекты проявляются гемодинамическими реакциями, перераспределением крови, активацией эндокринной системы [22, 40, 64, 97].

Таким образом, основной точкой приложения методов ЭТ является СЭИ. Их можно с полным основанием относить к этиопатогенетическим методам лечения состояний, характеризующихся развитием СЭИ. Вместе с тем такая терапия эффективна только в комплексе с обычным этиотропным и поддерживающим лечением соответственно нозологической форме заболевания [21, 22, 40].

Самыми распространенными методами эфферентной терапии являются плазмаферез (ПА) и гемосорбция (ГС) [22, 40, 57, 64, 97, 76].

ПА — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы больного электролитными растворами, препаратами крови и (или) кровезаменителями. ПА в объеме, превышающем 50% объем циркулирующей плазмы, носит название плазмообмена [22, 40, 57].

Термин «плазмаферез» (apheresis — удаление) предложен Abel et. al. в 1914 году для обозначения избирательного удаления плазмы из организма. Впервые в клинике плазмаферез был применен Waldensrom в 1944 г. Широкое распространение метод получил с 70-х гг. благодаря разработке фракционаторов крови и мембранных плазмодифильтров.

ПА широко применяется в различных областях медицины при состояниях, протекающих с развитием тяжелых декомпенсированных стадий СЭИ различного генеза [21, 22, 40, 57, 64, 97].

В последние годы ПА стал с успехом применяться и в акушерской практике при таких осложнениях беременности, как тяжелый гестоз, преэклампсия, КАФС [15, 48].

При беременности, как правило, проводится среднеобъемный ПА в непрерывно - поточном режиме, под контролем биохимических, гемостазиологических показателей и состояния маточно-плацентарного

кровообращения. Особое внимание уделяется плазмозамещению, которое осуществляется растворами гидроксипропилированных крахмалов, учитывая их способность удерживаться в сосудистом русле. Соотношение удаляемой плазмы и плазмозаменителей составляет 1: 1,5 [57, 64, 71].

Быстрое развитие и широкое распространение сорбционных методов детоксикации в последние годы связано с относительной простотой и доступностью, а также с новыми возможностями в лечении тяжелых состояний. В основе механизма очистки крови при гемоперфузии через колонки с активированным углем или ионообменными смолами лежат сорбционные процессы. Этот вид ЭТ терапии называется гемосорбцией (ГС) [21, 22, 40, 71].

Существенное значение при ГС имеет удаление токсинов и иммунокомпетентных клеток не только из плазмы крови, но и с мембраны клетки путем задержки их на сорбенте. При сорбционных операциях происходит модификация оставшихся клеток – восстановление фосфолипидного состава клеточной мембраны, нормализация транспорта кальция, активация аденилатциклазной системы, снятие блока с рецепторов, изменение их структуры [22, 40, 57, 71].

Для гемосорбции используются сорбенты двух классов: неселективные, поглощающие из крови несколько веществ, и селективные, извлекающие вещества определенной структуры [21, 22, 40, 57, 71].

В качестве неспецифических сорбентов применяются активированные угли разных марок, выпускаемые промышленностью в стандартных герметичных флаконах. Они стерильны, апиrogenны, обладают способностью поглощать ряд токсических продуктов благодаря пористой структуре. Важную роль при сорбции играет соотношение эффективных молекул сорбируемых веществ и пор угля. С максимальной избирательностью происходит поглощение низкомолекулярных и среднемолекулярных соединений, способных прочно фиксироваться в микропорах активированных углей [21, 22, 40, 57, 71].

Гемосорбция с этими сорбентами называется карбогемосорбцией (КГС).

К селективным сорбентам относятся ионообменные смолы, способные удалять из организма ионы калия, аммоний, гаптоглобин, билирубин. Разработаны гемосорбенты избирательного действия для удаления липопротеидов, протеолитических ферментов [22, 40, 71].

Отличительной особенностью ГС является отсутствие необходимости выведения плазмы крови и последующего возмещения объемов биологическими жидкостями, что немаловажно во время беременности.

На наш взгляд, методы ЭТ целесообразно рассмотреть в качестве компонента комплексной терапии тромбофилий у пациенток акушерского профиля и оценить их вклад в профилактику неблагоприятных перинатальных исходов у этой категории больных.

Таким образом, анализируя все вышеизложенное, становится очевидной необходимость продолжения углубленных исследований, направленных на выявление патофизиологических механизмов формирования тромбозов у пациенток с исходной патологией системы гемостаза, разработки унифицированных, патогенетически обоснованных лечебно-диагностических стандартов ведения акушерской когорты этой категории больных с целью снижения материнских и перинатальных потерь и экономических затрат на терапию тяжелых перинатальных осложнений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

В исследование были включены 783 женщины репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки (n=151) и во время беременности (n=632), 274 новорожденных и 696 последов.

Из них: 671 пациентка относилась к группе высокого риска развития перинатальных осложнений, 112 составили контрольную группу условно здоровых женщин; 230 новорожденных, рожденных у пациенток высокой группы риска и 44 – у пациенток группы контроля; 671 послед пациенток высокой группы риска и 25 плацент пациенток контрольной группы.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез:

- прием оральных контрацептивов
- первичное бесплодие
- неудачи ЭКО
- одно и более самопроизвольное прерывание беременности по типу выкидыша или регресса
- антенатальная гибель плода на разных сроках гестации
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- первичная суб - и декомпенсированная ПН с исходом в СЗРП различной степени выраженности
- раннее начало гестоза
- тяжелые гестозы, вплоть до преэклампсии и эклампсии
- HELLP-синдром

2. Отягощенный соматический анамнез:

- венозные и артериальные тромбозы, локализация которых определяет соответствующие клинические проявления (инсульт, инфаркт и ишемия любой локализации, сетчатое ливедо, тромбофлебиты)
- ТЭЛА

- аутоиммунные заболевания (АИТ, СКВ, ИТП и т.п.) гематологические нарушения – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.
- головные боли мигреноподобного характера
- наличие у родственников тромбофилических состояний (особенно в молодом возрасте)

### 3. Осложненное течение настоящей беременности:

- угроза прерывания с ранних сроков с кровомазанием и/или образованием ретрохориальных гематом,
- первичная суб- и декомпенсированная ПН с НМПК различной степени и/или СЗРП различной степени,
- раннее начало гестоза,
- тромбозы любой локализации.

### Критерии исключения из исследования:

- пациентки с различными формами сахарного диабета
- тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации
- многоплодная беременность
- пренатально диагностированные пороки развития плода
- отказ от обследования и лечения

Способ набора материала - продольное когортное проспективное исследование (группа исследования), исследование случай-контроль (I этап), рандомизированное контролируемое исследование (II этап).

Работа проводилась в 2 этапа (рис 2.1.).

I этап – Диагностический (Д).

На этом этапе исследование было направлено на изучение структуры тромбофилии у пациенток, относящихся к группе высокого риска развития перинатальных осложнений; выявление совокупных изменений в системе гемостаза, а также уточнение значимости ВА в диагностике этих изменений и прогнозировании риска развития тромбозов при различных формах тромбофилии; определение роли СЭИ в цепи патофизиологических превращений формирования тромбогенных осложнений гестации.

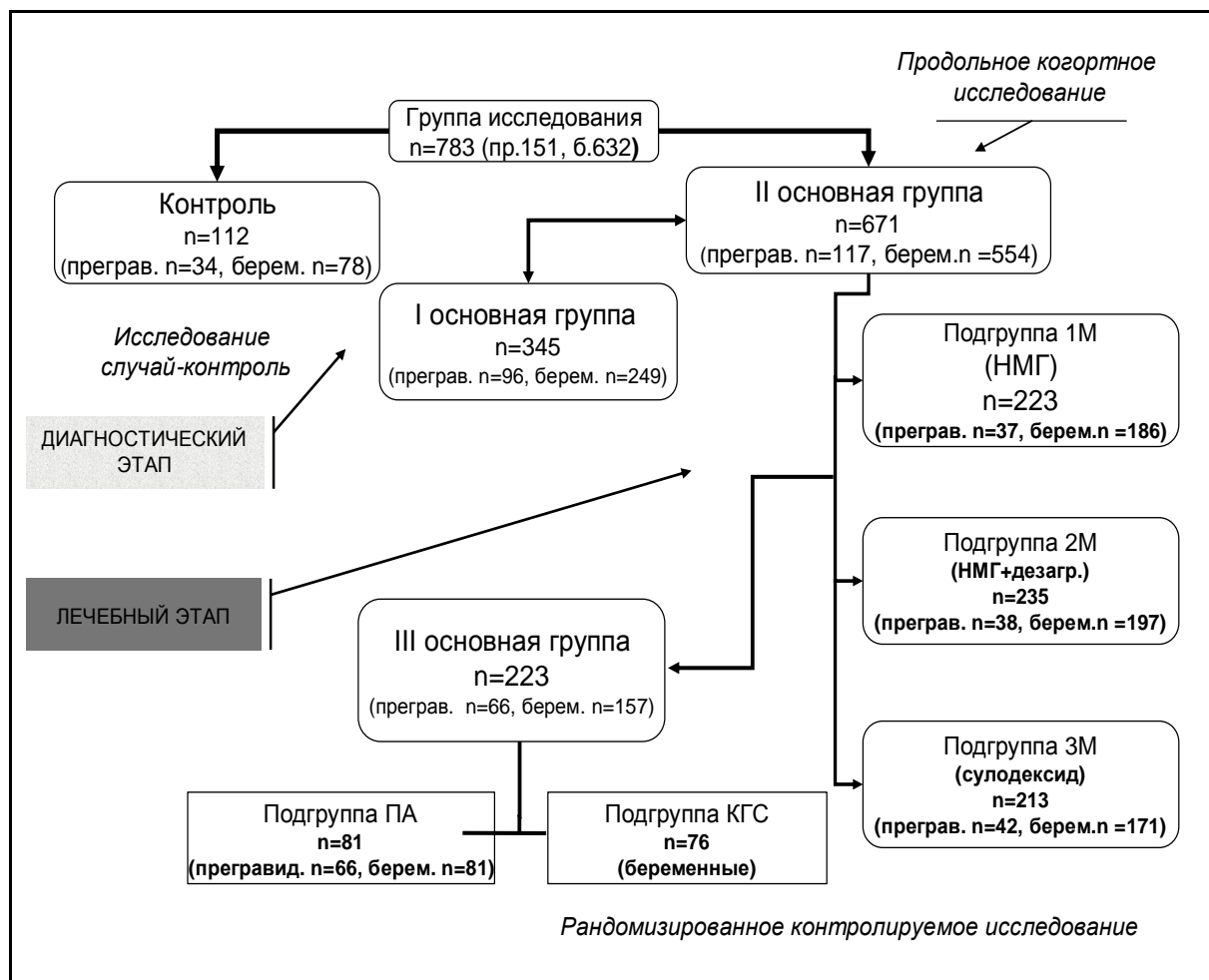


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

На I этапе исследование производилось по принципу случай-контроль.

Было обследовано 345 человек, составивших I основную группу, из которой сформировано 2 подгруппы с учетом акушерского статуса пациенток:

1Д подгруппа – пациентки с дефектами гемостаза, диагностированными на прегравидарном этапе (n = 96).

2Д подгруппа – беременные группы высокого риска с впервые выявленными дефектами гемостаза только при данной беременности (n = 249).

Контрольную группу составили 112 условно здоровых женщин, на основании акушерского статуса сформировавших также 2 подгруппы:

1 подгруппа контроля (n = 34) – изучение системы гемостаза и маркеров СЭИ проводилось во внебеременном состоянии,



2 подгруппа контроля ( $n = 78$ ) – пациентки, обследованные во время беременности.

II этап – Лечебный (Л).

На этом этапе, опираясь на полученные результаты исследования, пациенткам с различными формами тромбофилии проводился подбор наиболее оптимальной совокупности лечебного воздействия на патогенетически значимые звенья нарушений гомеостаза, направленный на профилактику тяжелых осложнений гестации, опасных развитием неблагоприятных исходов для матери и плода. Результаты лечения оценивались на основании клинико-лабораторных данных, молекулярно-функциональной характеристики плацент и состояния новорожденных.

На II этапе исследование производилось по принципу контролируемой рандомизации.

В исследование участвовала 671 пациентка, с учетом пациенток I основной группы. Эти пациентки составили II основную группу.

Из 671 пациентки 117 человек получали лечение, начиная с прегравидарного этапа, 554 – только при беременности, по мере обращения.

В зависимости от варианта медикаментозной противотромботической терапии (М) пациентки II основной группы ( $n=671$ ) были разделены на несколько подгрупп при помощи простой рандомизации методом конвертов:

1М подгруппа ( $n=223$ ) – пациентки, которым в качестве противотромботической терапии применялись НМГ (клексан, фраксипарин);

2М подгруппа ( $n=235$ ) – пациентки, которым в сочетании с НМГ назначались препараты ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) с целью усиления воздействия на первичное звено гемостаза;

3М подгруппа ( $n=213$ ) – пациентки, антикоагулянтная терапия которым проводилась гепариноидами (сулодексид).

III Основную группу составили 223 пациентки из числа II основной группы, которым в комплексной терапии тромбофилии применялись методы

экстракорпоральной детоксикации, в связи с недостаточной эффективностью медикаментозной терапии: формирование субкомпенсированных форм ПН.

66 пациенткам этой группы методы экстракорпоральной детоксикации применялись на прегравидарном этапе, 157 – при беременности.

На прегравидарном этапе в комплексной терапии тромбофилии нами использовался только ПА, в связи с отсутствием технической возможности проведения КГС; при беременности мы применяли оба метода эфферентной терапии ПА и КГС.

В зависимости от применяемого метода эфферентной терапии при беременности, 157 пациенток III основной группы были разделены на 2 подгруппы:

подгруппа ПА (n=81) – пациентки, которым в комплексной терапии тромбофилии при беременности применялся плазмаферез;

подгруппа КГС (n=76) – пациентки, которым в сочетании с медикаментозной противотромботической терапией при беременности применялся метод карбогемосорбции.

Деление на подгруппы производилось также при помощи простой рандомизации методом конвертов.

Эффективность проводимой терапии на лечебном этапе в целом оценивалась по состоянию системы гемостаза, течению беременности, перинатальным исходам и гистоструктуре плацент пациенток.

Материалом для морфологического исследования послужил 671 послед пациенток II основной группы (II основная Г группа).

В зависимости от наличия/отсутствия прегравидарной коррекции терапии последы были разделены на 2 подгруппы:

1Г подгруппа – последы от пациенток, получивших коррекцию тромбофилии, начиная с прегравидарного этапа (n = 117);

2Г подгруппа - последы от пациенток, не получавших прегравидарную подготовку (n = 554).

В качестве контроля были обследованы 25 плацент условно здоровых женщин (контрольная Г группа).

С целью выяснения влияния комплексной противотромботической терапии тромбофилии на адаптационные реакции детей обследовано 274 ребенка, составивших 2 группы:

основная Д группа - 230 новорожденных, рожденных у матерей с различными формами тромбофилии;

контрольная Д группа - 44 ребенка условно здоровых женщин.

На основании проведенного исследования разработаны клинические протоколы обследования и лечения пациенток с различными формами тромбофилии как на прегравидарном этапе, так и во время беременности, позволяющие осуществить системный перинатальный подход к этой категории больных и снизить удельный вес осложнений перинатального периода.

## **2.2. Клиническая характеристика анализируемых групп больных**

Средний возраст женщин основной и контрольной групп сравним ( $p > 0,05$ ) и составляет  $27,6 \pm 1,8$  г. и  $26,4 \pm 2,3$  г. соответственно (табл. 2.1).

Анализ соматического анамнеза обследуемого контингента показал, что хронические заболевания внутренних органов у пациенток основной и контрольной групп встречались приблизительно с одинаковой частотой, за исключением аутоиммунной патологии, тромбозов различной локализации и мигреней. Перечисленные нозологические формы отсутствовали у пациенток группы контроля.

Ведущее место среди экстрагенитальной патологии во всех группах принадлежало заболеваниям сердечно-сосудистой системы (28,7% в группе обследования и 21,9% в контрольной группе), желудочно-кишечного тракта (14,5% и 14,9%), почек (17,1% и 16,6%) и желчевыводящих путей (17,5% и 13,7%) при недостоверной разнице отличий между группами ( $p > 0,05$ ).

Возрастная категория и структура сопутствующей соматической патологии  
у обследованных пациенток по группам

Особенности анамнеза	Основная группа (n=671)	Контрольная группа (n=112)	Уровень значимости отличий (P)
Средний возраст (лет)	27,6 ± 1,8	26,4 ± 2,3	P > 0,05
Заболевания ССС	192 (28,7%)	24 (21,9%)	
Заболевания ЖКТ	97 (14,5%)	17 (14,9%)	
Заболевания гепато- билиарной системы	117 (17,5%)	15 (13,7%)	
Заболевания почек	115 (17,1%)	19 (16,6%)	
Неспецифические заболевания легких	12 (1,8%)	1 (0,8%)	
Мигрень	49 (7,3%)	0	P < 0,05
Аутоиммунная патология	29 (4,3%)	0	
Тромботические осложнения	59 (8,8%)	0	

Практически у всех пациенток эта патология была выявлена в детском или подростковом возрасте, и у большей части не отмечалось обострений в течение длительного времени.

Аутоиммунная патология была представлена аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и системной красной волчанкой (СКВ) и выявлялась только у пациенток основной группы (4,3%).

Тромбозы различной локализации в анамнезе встречались у 59 человек (8,8%) основной группы, из которых илеофemorальный тромбоз был зарегистрирован в 32,2% случаев (19 чел.), ишемические инсульты в 13,5% (8 чел), преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) в 39% (23 чел.) и в 9 случаях (15,3%) в анамнезе у пациенток были эпизоды тромбоэмболии в мелкие ветви легочной артерии (ТЭЛА).

Кроме того, нарушения микроциркуляции выявлены у 49 женщин основной группы (7,3%) и характеризовались частыми головными болями мигренозного характера.

При анализе акушерского анамнеза пациенток основной группы отмечена наибольшая частота встречаемости привычного невынашивания беременности (38,3%), которое в основном было представлено репродуктивными потерями на ранних сроках гестации: регрессирующей беременностью (51,8%) и самопроизвольным выкидышем в I триместре (32,7%) (табл. 2.2).

Аntenатальная гибель плода на поздних сроках гестации (II-III триместр) встречалась в анамнезе у 32 пациенток (4,8%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 34 (5,1%).

Преждевременные роды отмечались у 51 пациентки (7,6%).

У 82 пациенток (12,2%) предыдущие беременности осложнялись гестозом, который имел среднетяжелое течение в 64,6% случаев, тяжелое – в 35,4%.

Кроме того, в основной группе зарегистрирован высокий удельный вес первобеременных женщин (13,1%) с первичным бесплодием различной длительности (12,8%). У 41 пациентки (6,1%) беременность наступила только после ЭКО в связи с безуспешной терапией бесплодия.

В группе контроля первобеременных было 11 человек (9,8%), что не представляет достоверной разницы отличий от основной группы ( $p > 0,05$ ).

Первичное бесплодие у пациенток контрольной группы встречалось в 8,9% случаев, беременность после ЭКО зарегистрирована у 6 (5,3%) пациенток. ЭКО выполнялось по абсолютным показаниям – отсутствие маточных труб после тубэктомии по поводу повторной внематочной беременности, мужской фактор. По этим показателям основная и контрольная группа также были сравнимы ( $p > 0,05$ ).

Характеристика акушерского анамнеза у обследованного контингента  
по группам

Особенности анамнеза	Основная группа (n=671)	Контрольная группа (n=112)	Уровень значимости отличий (P)
Привычное невынашивание	257 (38,3%)	0	P < 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:			
Регрессирующая беременность	133 (51,8%)		
Ранний с/в	84 (32,7%)		
Поздний с/в	40 (15,6%)		
Гестоз	82 (12,2%)	0	
В ТОМ ЧИСЛЕ:			
Гестоз средней тяжести	53 (64,6%)		
Гестоз тяжелый	29 (35,4%)		
Аntenатальная гибель плода	32 (4,8%)	0	
Отслойка нормально расположенной плаценты	34 (5,1%)	0	
Преждевременные роды	51 (7,6%)	0	
Первобеременные	88 (13,1%)	11 (9,8%)	P > 0,05
Бесплодие первичное	86 (12,8%)	10 (8,9%)	
После ЭКО	41 (6,1%)	6 (5,3%)	

Другой акушерской патологии у пациенток контрольной группы выявлено не было, что и явилось основным отличием между группами.

Таким образом, основным отличительным признаком групп являлось наличие тромбозов различной локализации в анамнезе и акушерская патология, ассоциированная с тромбозами.

По остальным характеристикам группы были сравнимы.

## **2.3. Методы исследования**

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с рекомендациями по лабораторной диагностике системы гемостаза, СЭИ и отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве.

### **2.3.1. Исследование системы гемостаза**

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза является одной из самых дорогостоящих в клинической практике. Выполнение всех возможных тестов для уточнения характера нарушений для всех пациентов - практически недоступная задача.

В связи этим определен набор коагуляционных (клоттинговых) тестов, традиционно называемых скрининговыми для оценки плазменного гемостаза [30, 44, 59, 104, 111, 145, 156].

Скрининговые тесты позволяют определять состояние внутреннего и внешнего каскада активации протромбиназы, выявлять нарушения со стороны факторов-субстратов, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также контролировать действие некоторых лекарственных препаратов или аутоантител [30, 59, 104, 156].

Однако следует иметь в виду, что отражая изменения в отдельных звеньях системы гемостаза, предлагаемые тесты не характеризуют общий свертывающий потенциал крови и не могут являться предикторами тромбозов, играющих ключевую роль в развитии тяжелых акушерских осложнений [30, 44, 111, 145].

Наиболее совершенным методом комплексной оценки состояния гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ). ТЭГ была предложена еще в 1948 г. Н. Hartert и до настоящего времени остается единственным методом, позволяющим качественно и количественно охарактеризовать процесс образования сгустка, его механические характеристики, плотность, стабильность и процесс фибринолиза [30, 156, 175, 192, 223, 224].

Большинство общепринятых коагуляционных тестов завершаются на этапе появления первых фибриновых нитей, тогда как ТЭГ начинается именно с этого момента и продолжается вплоть до лизиса или ретракции сгустка.

Несмотря на то, что имеются определенные взаимосвязи между показателями ТЭГ и коагулограммы, корреляция между этими двумя методами весьма слабая. L. Zuckerman и соавт. (1981) считают, что дополнительные расчетные показатели ТЭГ более чувствительны в диагностике нарушений в системе свертывания крови.

Кроме того, ТЭГ позволяет получать информацию о состоянии тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза и фибринолиза, что не всегда возможно при применении обычных клоттинговых методов исследования.

Модификацию метода с использованием компьютерного анализа данных называют тромбоэластометрией (ТЭМ). ТЭГ и ТЭМ могут быть использованы для исследования цельной крови, цельной крови с антикоагулянтами, богатой и бедной тромбоцитами плазмы с цитратом в качестве антикоагулянта или активаторами фибринолиза [30, 44, 223, 224].

ТЭГ и ТЭМ позволяют исследовать как спонтанную коагуляцию, так и индуцированную активаторами. Применение различных активаторов и реактивов позволяет достичь разных диагностических целей [30, 111, 223, 224].

В основу лабораторной диагностики ВА нами был положен метод ТЭГ в условиях высоко и низкоконтактной активации (Н. Hartert, 1952), и гиперфибринолиза в условиях искусственной блокады эпсилон-аминокапроновой кислотой (Суханов В.А., 1987г.)

На заявленный способ диагностики ВА получен патент № 2104552 от 10. 02. 1998г. [67]

Способ основан на выявлении высокой степени корреляции предлагаемых в мире пробирочных тестов определения ВА с параметрами тромбоэластограмм богатой тромбоцитами плазмы и гиперфибринолиза в



условиях искусственной блокады эpsilon-аминокапроновой кислотой, что позволило вывести, решающее правило прогноза, результатом которого является показатель активности ВА, выражающийся в условных единицах.

$$BA = K_{(PRP)} * K_1 + R_{(PRP+\text{ЭАКК})} * K_2 + ИТП_{(PRP+\text{ЭАКК})} * K_3 + \text{const}$$

где:

К, R, ИТП – стандартные параметры тромбоэластограмм богатой тромбоцитами плазмы и фибринолиза в условиях искусственной блокады эpsilon-аминокапроновой кислотой;

$K_1, K_2, K_3$  – коэффициенты решающего правила прогноза, выведенные математическим путем, при  $K_1 = -0,059$ ,  $K_2 = +0,056$ ,  $K_3 = -0,039$ ;

Const – постоянная величина, равная - 0,910

При  $BA < 1$  – риск тромбозов определялся как низкий, при  $BA \geq 1$  риск тромбозов высокий.

Чувствительность метода составляет 88%, специфичность 76%, эффективность 82%.

Плазменное звено гемостаза мы изучали при помощи скрининговых клоттинговых тестов, которые проводили на гемокоагулографе серии Helena, модель Helena AC-4 (HELENA BioSciences Europe, Великобритания, регистрационное удостоверение ФС №2006/1412) с использованием реагентов и расходных материалов к гемокоагулографу, серии Helena (HELENA BioSciences Europe, Великобритания, регистрационное удостоверение ФС №2006/1411).

Использовались следующие клоттинговые тесты:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),
- тромбиновое время (ТВ),
- каолиновое время (КВ),
- фибринолитическая активность по скорости лизиса эуглобулинов плазмы (ФА),

- уровень фибриногена (ФГ),
- международное нормализованное отношение (МНО),
- признаки тромбинемии – Д-Димеры и растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК).

### **2.3.2.Технология обработки крови для гемостазиологических исследований**

Исследование системы гемостаза проводилось натощак, в утреннее время. Небеременные женщины обследовались в 1 фазу менструального цикла.

Кровь забирали в вакуумную пробирку при пункции вены стерильной иглой одноразового пользования. В пробирке находился стабилизатор - 0,5мл 3,8% раствора цитрата натрия. Количество крови, забираемой в пробирку, составляло 5мл (соотношение количества стабилизатора и крови – 1/9). Взятую кровь осторожно перемешивали со стабилизатором, переливая ее в сухую силиконированную пробирку.

Для подсчета числа тромбоцитов и определения их адгезивно-агрегационной активности из пробирки отливали 1 мл крови и проводили исследование по Brecher и Hellem (1953). Оставшаяся кровь использовалась для коагулологических исследований (ТЭГ и клоттинговые тесты).

Время от момента взятия крови до начала проведения коагулологических исследований составляло не более 5 - 15 минут.

### **2.3.3. Исследование количества эндотелиоцитов и функциональной активности тромбоцитов**

Определение количества циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов (ЦДЭ) проводилось по методу J. Hladovec (1973), в камере Горяева.

Первичное звено гемостаза исследовалось на основании подсчета числа тромбоцитов и определения их функциональной активности на агрегометре «Solar» (Белоруссия). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ («Технология-стандарт», Барнаул).

### **2.3.4. Определение ЦИК и интерлейкинов**

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и интерлейкинов IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF, IFN-гамма проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan MCC/340 (Labsystems, Финляндия) с использованием тест-систем фирмы Bender Medsystems (Австрия).

### **2.3.5. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы (МНМ и МСМ) и осмоляльности плазмы**

Исследование безбелковых экстрактов плазмы крови и эритроцитов проводили по методу Малаховой М. Я. [52] на спектрофотометре DU-7500 фирмы «Beckman» (США).

Для выполнения анализов забирали 5 мл венозной крови в гепаринизированную вакуумную пробирку, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут, разделяли эритроцитарную массу и плазму и использовали для определения МНМ и МСМ.

К 0,5 мл плазмы и 0,5 мл суспензии эритроцитов в физрастворе (1:1) прибавляли по 0,25 мл 15% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Пробы перемешивали и через 5 – 7 минут центрифугировали при 6000 об/мин. и 10 С в течение 15 минут.

Отбирали супернатант в количестве 0,5 мл, разводили дистиллированной водой в соотношении 1:9 (по объёму) и фотометрировали против контроля в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см в ультрафиолетовой области спектра (225–300 нм).

В качестве контроля использовали 15% раствор ТХУ в разведении водой 1:60. Рассчитывали максимальные экстинкции в диапазонах  $\lambda_3 = 254$  нм и  $\lambda_4 = 280$  нм.

Осмоляльность плазмы определялась на осмометре OSMOMAT 030 «GONOTEC GmbH» (Германия).

### 2.3.6. Определение гематологических индексов клеточной реактивности

Гематологические исследования выполняли на анализаторе «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics» (США).

С использованием показателей гемограммы высчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу, индекс сдвига лейкоцитов крови и индекс аллергизации по формулам [107]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Миело}\% + 3\text{Мета}\% + 2\text{ПЯ}\% + 1\text{СЯ}\%) \times (\text{Плазм}\% + 1)}{((\text{Моно}\% + \text{Лимфо}\%) \times (\text{Эо}\% + 1))}$$

$$\text{ИСЛК} = (\text{Эо}\% + \text{Базо}\% + \text{Нейтрофилы}\%) / (\text{Моно}\% + \text{Лимфо}\%)$$

$$\text{ИА} = (\text{Lymp}\% + 10 * (\text{Ео}\% + 1)) / (\text{Meta}\% + \text{PNN}\% + \text{SNN}\% + \text{Mono}\% + \text{Baso}\%)$$

### 2.3.7. Определение антифосфолипидных антител (АКЛ, а/т к $\beta 2$ ГП, протромбину, аннексину V)

Антифосфолипидные антитела определялись методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на иммуноферментном анализаторе Multiskan MCC/340 (Labsystems, Финляндия) с использованием тест-систем фирмы Orgentec (Германия).

### 2.3.8. Обследование на наличие генетических дефектов гемостаза

Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозов, проводилось методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реально времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 с автоматическим программным обеспечением (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01250).

Образцы ДНК получали из буккального эпителия, используя наборы реагентов и протоколы для выделения ДНК «Проба РАПИД-ГЕНЕТИКА» или «Проба ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Для оценки количества выделенной ДНК использовался набор реагентов для

контроля забора материала методом ПЦР (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). На полученных образцах проводили полимеразно-цепную реакцию в режиме «реального времени» с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. Регистрация и учет результатов проводился автоматическим программным обеспечением для детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

Изучались следующие полиморфизмы:

- генетическая гипергомоцистеинемия (MTHFR-C677),
- мутация в гене фибриногена (FGB-455),
- мутация в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1),
- мутация Лейдена (F5),
- мутация протромбина (F2-20210),
- мутация в гене ITGB3 (рецептора мембраны тромбоцитов).

### **2.3.9. Технология проведения эфферентных методов терапии**

#### **2.3.9.1. Технология проведения ПА**

ПА проводился в непрерывно - поточном режиме, с использованием аппарата “Haemonetics PCS<sup>2</sup>” фирмы “Haemonetics” (США).

Для проведения среднеобъемного ПА устанавливается периферический венозный доступ 16G. Венозная кровь пациентки с помощью насоса нагнетается в колокол вращающейся центрифуги, где происходит её фракционирование на плазму и форменные элементы. Полученная плазма по отдельным магистралям отводится в пластиковый контейнер (1л), а форменные элементы возвращаются по другой линии в кровяное русло пациентки.

Скорость вращения центрифуги 7200 об/мин. Для профилактики тромбообразования в контуре используется 4% раствор цитрата натрия, соотношение кровь/антикоагулянт устанавливается 1/12.

Вне беременности за один сеанс удаляется 700 – 800 мл плазмы, что составляет 30 – 40% ОЦП.

Для расчета ОЦП используется стандартная математическая модель, с учетом массы тела пациентки, уровня гематокрита и гемоглобина [21, 22, 40, 135]:

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} \times (100\% - \text{Ht}).$$

По общепринятым стандартам, ОЦК небеременной женщины составляет в среднем 60 мл/кг, или 6,5% от массы тела.

При беременности объем удаляемой плазмы составляет 500 – 700 мл, что соответствует 30 -40% ОЦП.

Особое внимание уделяется плазмозамещению. Соотношение удаляемой плазмы и плазмозаменителей составляет 1/1,5. Плазмозамещение осуществляется растворами гидроксиэтилированного крахмала 6% (Рефортан, Волювен) в сочетании с раствором Рингера.

#### **2.3.9.2. Технология проведения КГС**

Процедуру КГС проводили в автоматическом режиме аппаратом для гемосорбции «Гемос – ПФ», разработчик, изготовитель и поставщик: НПП «БИОТЕХ-М», Россия, регистрационное удостоверение МЗРФ № 29/26020695/1042-00.

Аппарат ГЕМОС-ПФ представляет собой пневмогидравлическую, электромеханическую и оптоэлектронную портативную систему адаптивного класса, работающую со стерильными одноразовыми комплектами из медицинских полимеров и эластомеров. В качестве сорбента использовался ВНИИТУ – 1 (углеродный гемосорбент).

Больной в положении лежа пунктируют периферическую вену иглой одноразового экстракорпорального контура, в составе которого «рабочий орган» - насос, емкость с антикоагулянтом, емкость с сорбентом, фильтр возврата крови. Время проведения процедуры КГС зависит от скорости кровотока, диаметра периферической вены и в среднем составляет 60-90 мин.

### **2.3.10. Оценка состояния здоровья новорожденных**

Оценивались следующие параметры: состояние новорожденных на момент рождения (шкала Апгар); физическое развитие новорожденных (оценочные таблицы Г.М. Дементьевой 1980г.); степень зрелости новорожденных по совокупности клинико-функциональных показателей (шкала Ballard); состояние системы гемостаза (ТЭГ) и периферической крови в 1 сутки жизни; особенности течения раннего неонатального периода (формирование синдромов дезадаптации).

### **2.3.11. Морфологическое исследование плацент**

Исследование последов заключались в микроскопическом описании, органометрии, гистологии и гистостереоморфометрии.

Морфологическое исследование и описание плацент имело в основе «Медико-технологический стандарт морфологического исследования последа в родовспомогательном учреждении V уровня – перинатальный центр», разработанный и применяемый в Отделении патоморфологии и цитодиагностики ФГУ УНИИОММ [99].

При макроскопическом исследовании последов осуществлялась органометрия и давалось описание последа, как в целом, так и его компонентов: материнской поверхности, оболочек, пуповины, учитывая ее место отхождения. Характеризовалось состояние тканей на параллельных разрезах.

Стереоморфометрия плацент осуществлялась в соответствии со стандартизированной методикой НИИ Морфологии человека РАМН [4, 26, 55, 56]. Исследование включало определение удельного объема 5 структурных компонентов плаценты, характеризующих состояние материнско-плодового кровообращения: сосуды ворсин (Со), строма ворсин (Стр), межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), инфаркты-петрификаты (И-П). Отдельно рассчитывался сосудисто-стромальный коэффициент (Со/Стр).

После гистологической проводки производилось микроскопическое исследование взятых образцов тканей. Оценивалось соответствие структурных компонентов плаценты сроку гестации, уточнялись морфологические признаки, характеризующие как наличие плацентарной недостаточности, так и степень ее выраженности. Устанавливались особенности компенсаторно-приспособительных реакций со стороны материнского и плодового русла кровообращения.

### **2.3.12. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса**

Биофизический профиль внутриутробного плода и состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод оценивались при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией на аппарате ультразвуковом медицинском диагностическом "ACUSON Antares premium edition" с принадлежностями (SIEMENS Medical Solutions USA, Inc., США, ФС № 2005/1704).

### **2.3.13. Методы статистической обработки данных**

В процессе исследований были использованы статистические методы для оценки средних значений и стандартных ошибок анамнестических признаков в группах, признаков гормонального статуса, иммунологических, неврологических параметров, соматических признаков [25, 31, 32, 80].

Использовался t- критерий Стьюдента для сравнения групп и определения числовых признаков (параметров), значимо ( $p < 0,05$ ) отличающихся в сравниваемых группах [17, 25, 32], непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального [80], критерий хи-квадрат для дихотомических признаков (типа «да-нет») [69], методы корреляционного анализа (расчет линейного коэффициента корреляции Пирсона, предназначенного для расчета силы и направления линейной зависимости между переменными исследования.) регрессионного, дискриминантного анализа (распознавания образов) для получения



обобщенных (по совокупности признаков) параметров состояния здоровья [31, 32].

Дискриминантный анализ использовался для принятия решения о том, по каким переменным (признакам, показателям) можно различить (дискриминировать) две или более возникающие совокупности (группы) [32, 69].

В процессе дискриминантного анализа определялись коэффициенты решающего правила классификации (или прогноза состояния), сравнительная информативность каждого признака и вероятность правильной классификации (правильного прогноза) по совокупности признаков.

Прикладной регрессионный анализ данных применялся в работе с целью исследования и оценки параметров одновременного воздействия нескольких независимых переменных на одну зависимую переменную, а также сравнение эффекта воздействия разных независимых переменных путем определения относительных весов влияния независимых факторов на зависимые.

Метод множественной регрессии, широко применяемый в социологических, экономических, медицинских исследованиях [31, 69], использовался для определения количественных зависимостей одних признаков от других внутри групп на каждом этапе измерений, а также для прогнозирования значений показателей по данным других показателей, измеренным в предшествующие периоды.

При сравнении эффективности результатов лечения рассчитывался относительный риск (OR) и отношение шансов (RR) [94].

Для получения оценок использовался пакет прикладных программ Statistica.6.0. [62].

Данные об общем количестве выполненных исследований приведены в таблице (табл. 2.3).

## Общее количество выполненных исследований

Наименование методики	Число исследований
Исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии	345
Определения антифосфолипидных антител (АКЛ, а/т к $\beta 2$ ГП, протромбину, аннексину V)	345
Исследования первичного (тромбоциты) и плазменного (клоттинговые тесты) звеньев гемостаза	457
ТЭГ определение ВА	2245
Исследования количества циркулирующих эндотелиоцитов и активности тромбоцитов	1799
Спектрофотометрия	771
Общеклиническое исследование крови с определением гематологических индексов	589
Иммунологические исследования (цитокиновый статус, циркулирующие иммунные комплексы)	457
УЗИ с доплерометрией	1656
Морфологическое исследование последов	696
ТЭГ новорожденных	166
Исследования периферической крови новорожденных	274
Всего исследований	9800

### **ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ**

Целью исследования, представленного в данной главе, было изучение генеза тромбофилии у пациенток, относящихся к группе высокого риска развития перинатальных осложнений; систематизация гемостазиологических нарушений, присущих тромбофилии любого генеза; выявление ранних интегральных гемостазиологических маркеров, указывающих на прогрессирование коагулопатии и определение роли СЭИ в цепи патофизиологических механизмов развития тромбозов и связанных с ними гестационных осложнений у пациенток с наследственными и приобретенными (АФС) формами тромбофилии.

#### **3.1. Волчаночный антикоагулянт как маркер тромбофилической настроенности организма**

На наличие различных форм тромбофилий в сочетании с ВА было обследовано 345 пациенток, составивших I основную группу.

Акушерский и соматический анамнез пациенток этой группы описаны в главе II.

ВА определялся при помощи оригинального тромбоэластографического способа диагностики, разработанного и запатентованного в ФГУ НИИ ОММ в 1998 г. (патент № 2104552 от 10.02.1998г.).

Опираясь на результаты XI международного конгресса по антифосфолипидным антителам (Сидней, 2005 г.), диагноз АФС ставился при выявлении у пациенток ВА в сочетании с а\т к  $\beta 2$  GPI и/или к аннексину V. АКЛ, не ассоциированные с  $\beta 2$  GPI, по современным представлениям, не входят в перечень критериев диагностики АФС.

Результаты обследования на тромбофилию в сочетании с ВА представлены в таблице (табл. 3.1).

На основании проведенных исследований получены интересные результаты: ВА определялся у всех обследованных больных, сочетаясь с различными формами тромбофилии, причем в основном на уровне высокого риска тромбозов ( $> 1$ ).

Таблица 3.1

## Структура тромбофилии в сочетании с ВА в группе обследования

Форма тромбофилии	Обследованная группа (n=345)	Наличие ВА
АФС	91 (26,4%)	
а/т к $\beta 2$ ГП1	43 (47,3%)	$1,61 \pm 0,2$
а/т к аннексину	24 (26,4%)	$1,57 \pm 0,1$
а/т к $\beta 2$ ГП1 + аннексин	15 (16,5%)	$1,58 \pm 0,2$
вторичный	9 (9,9%)	$1,6 \pm 0,1$
FGB-455	40 (11,6%)	
гомо	14 (35%)	$1,61 \pm 0,1$
гетеро	26 (65%)	$1,59 \pm 0,1$
F2-20210	19 (5,5%)	
гомо	7 (36,8%)	$1,58 \pm 0,2$
гетеро	12 (63,2%)	$1,56 \pm 0,1$
F5	4 (1,2%)	
гомо	0	0
гетеро	4 (100%)	$1,98 \pm 0,1$
Serpine1- PAI-1	32 (9,3%)	
гомо	9 (28,1%)	$1,16 \pm 0,01$
гетеро	23 (71,9%)	$1,75 \pm 0,01$
ITGB3	16 (4,6%)	
гомо	5 (31,3%)	$1,96 \pm 0,2$
гетеро	11 (68,8%)	$1,53 \pm 0,1$
MTHFR- C677	50 (14,5%)	
гомо	12 (24%)	$1,47 \pm 0,1$
гетеро	38 (76%)	$1,56 \pm 0,1$
Сочетанные формы тромбофилий	93 (27%)	$2,12 \pm 0,2$

В сочетании с ВА в 14,5% случаев установлена генетическая гипергомоцистеинемия (MTHFR-C677), в 11,6% – мутация в гене фибриногена (FGB-455), в 9,3% – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), в 1,2% - мутация Лейдена (F5), в 5,5% - мутация

протромбина (F2-20210), в 4,6% - мутация в гене ITGB3 (рецептора мембраны тромбоцитов).

АФС был диагностирован в 26,4% случаев, из которых в 47,3% случаев серологический диагноз ставился на основании сочетания ВА с а/т к  $\beta$ 2ГП1, в 26,4% случаев с аннексином V, в 16,5% случаев ВА определялся в месте с а/т к  $\beta$ 2ГП1 и к аннексину V одновременно и в 9,9% случаев был диагностирован вторичный АФС на фоне предсуществующей аутоиммунной патологии (АИТ, СКВ). Сочетанные формы тромбофилий (генетические и АФС) выявлены у 27% пациенток.

Полученные результаты позволили предположить, что ВА является не только маркером АФС, но отражает суммарные коагулопатические нарушения у пациенток с различными формами тромбофилии.

С целью проверки этой гипотезы, всем пациенткам I основной группы (n=345) было проведено углубленное детальное обследование системы гемостаза с использованием стандартизованных клоттинговых тестов.

Контрольную группу для исследования системы гемостаза составили 112 условно здоровых женщин, обследованных по тем же тестам.

Исследование проводилось по принципу случай-контроль, основной признак деления на группы - наличие/отсутствие тяжелой акушерской патологии в анамнезе.

Обе группы сравнивались по основным видам акушерской и соматической патологии, кроме того, оценивалась инфицированность вирусами группы герпеса, в связи с утверждением некоторых авторов о приоритетной роли герпетической инфекции в формировании тромбозов при АФС [86, 91, 96, 102, 112, 121].

При анализе экстрагенитальной патологии отмечено отсутствие таковой у 32,1% пациенток группы контроля, тогда, как в I основной группе соматически здоровых женщин не было (табл. 3.2).

Также в группе контроля отсутствовали пациентки, страдающие мигренью, аутоиммунной патологией и тромбозами в анамнезе. У пациенток

I основной группы перечисленная патология встречалась соответственно в 8,1%, 4,2% и 7,4% случаев.

Таблица 3.2

Характер экстрагенитальной патологии пациенток I основной  
и контрольной групп

Особенности анамнеза	Основная группа (n = 345)	Контрольная группа (n = 112)	Уровень значимости отличий (P)
Здоровые	0	36 (32,1%)	P < 0,05
Заболевания ССС	91 (26,4%)	24 (21,4%)	P > 0,05
Заболевания ЖКТ	50 (14,4%)	16 (14,3%)	
Заболевания гепато- билиарной системы	58 (16,8%)	15 (13,4%)	
Заболевания почек	72 (20,7%)	20 (17,9%)	
Неспецифические заболевания легких	7 (2,1%)	1 (0,9%)	
Мигрень	28 (8,1%)	0	P < 0,05
Аутоиммунная патология	14 (4,2%)	0	
Тромботические осложнения	25 (7,4%)	0	

По остальным видам соматической патологии достоверных отличий по группам выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Акушерский анамнез пациенток контрольной группы не был отягощен, в отличие от пациенток I основной группы (табл. 3.3).

По паритету - первобеременных из группы контроля было 10,7% пациенток, в I основной группе – 12,7%, что не составило достоверной разницы отличий между группами ( $p > 0,05$ ).

Первичное бесплодие и беременность после вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток I основной и контрольной групп так же встречались практически с одинаковой частотой (8,9%, и 6,6%, 6,7% и 5,1% соответственно) и не различались по уровню значимости ( $p > 0,05$ ).

Сравнительная оценка акушерского анамнеза пациенток  
I основной и контрольной групп

Особенности анамнеза	Основная группа (n = 345)	Контрольная группа (n = 112)	Уровень значимости отличий (P)
Привычное невынашивание	136 (39,4%)	0	P < 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:			
Регрессирующая беременность	82 (60,4%)	0	
Ранний с/в	34 (24,7%)	0	
Поздний с/в	20 (14,9%)	0	
Гестоз	49 (14,2%)	0	
В ТОМ ЧИСЛЕ:			
Гестоз средней тяжести	28 (57,9%)	0	
Гестоз тяжелый	21 (42,1%)	0	
Аntenатальная гибель плода	17 (4,9%)	0	
Отслойка нормально расп. плаценты	14 (3,9%)	0	
Преждевременные роды	32 (9,3%)	0	P > 0,05
Первобеременные	44 (12,7%)	12 (10,7%)	
Бесплодие первичное после ЭКО	31 (8,9%) 23 (6,7%)	8 (6,8%) 6 (5,1%)	

Оценивая наличие вирусной инфекции из группы вирусов герпеса у пациенток обследованных групп, достоверных отличий отмечено не было (табл. 3.4).

Всем пациенткам с персистенцией вирусов на прегравидарном этапе проводилась специфическая противовирусная терапия, во время беременности – неспецифическая иммунотерапия.

Инфицированность вирусами герпетической группы у обследованных  
пациенток

Возбудитель	Основная группа (n = 345)	Контрольная группа (n = 112)	Уровень значимости отличий (P)
Отсутствует	194 (56,2%)	64 (57,2%)	P > 0,05
ВПГ	79 (22,9%)	25 (22,2%)	
Ig G	66 (83,5%)	22 (88%)	
Ig M	13 (16,5%)	4 (16%)	
ЦМВ	44 (12,8%)	11 (9,8%)	
Ig G	36 (81,8%)	8 (80,9%)	
Ig M	8 (18,2)	3 (19,1%)	
ВПГ + ЦМВ	28 (8,1%)	12 (10,7%)	
Ig G	24 (85,7%)	8 (81,7%)	
Ig M	4 (14,35)	4 (18,3%)	

Интересным представляется тот факт, что вирусная инфекция не выявлялась более чем в половине случаев как в группе контроля – 57,2%, так и в I основной группе – 56,2% ( $p > 0,05$ ). Это опровергает мнение исследователей, отводящих вирусному инфицированию первостепенную роль в формировании тромботических осложнений гестации.

При сравнении инфицированности различными типами вирусов у пациенток I основной и контрольной групп, отмечалось более частое присутствие ВПГ (22,9% и 22,2% по группам, при  $p > 0,05$ ) по сравнению с ЦМВ (12,8% и 9,8% соответственно, при  $p > 0,05$ ) и микст (ЦМВ + ВПГ) инфекцией (8,1% и 10,7%,  $p > 0,05$ ).

Носительство всех типов вирусов встречалось по группам с одинаковой частотой, не представляя достоверной разницы отличий ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в целом по характеру соматической патологии и вирусной нагрузки, I основная и контрольная группы были сравнимы, основным отличительным признаком являлся характер акушерской патологии, что и было положено в основу исследования (рис. 3.1.).



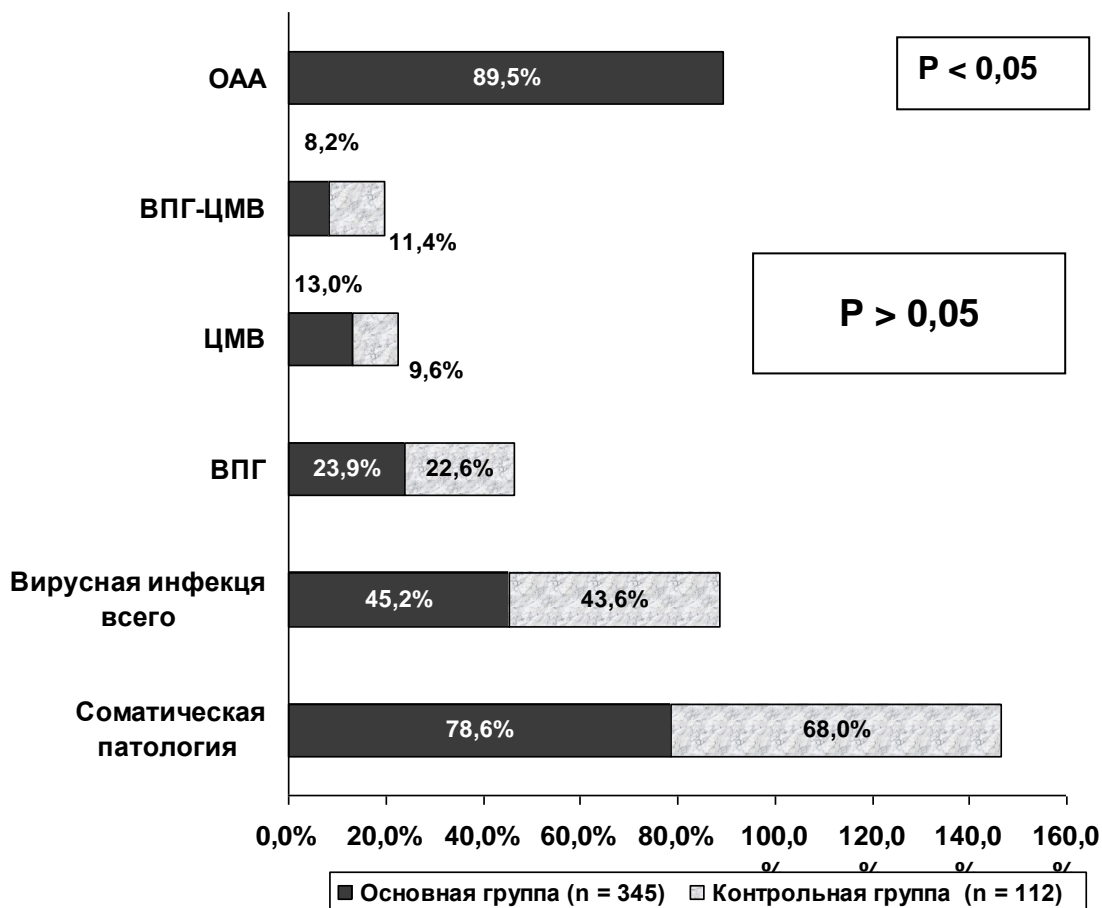


Рисунок 3.1. Сравнимость I основной и контрольной групп по основным видам патологии

Для проведения дальнейшего исследования пациентки обеих групп были разделены на подгруппы, с учетом акушерского статуса (беременные/небеременные).

Пациентки I основной группы составили 2 диагностические подгруппы (Д):

1Д подгруппа – 96 человек, обследованных на прегравидарном этапе;

2Д подгруппа – 249 человек, обследованных при беременности, по мере обращения.

Все обследованные пациентки имели отягощенный акушерский анамнез (табл. 3.5).

## Структура отягощенного акушерского анамнеза пациенток

## I основной группы по подгруппам

Характер патологии	1Д подгруппа (n=96) небеременные	2Д подгруппа (n=249) беременные	Всего (n=345)	Уровень значимости отличий (P)
Привычное невынашивание	41 (42,3%)	95 (38,2%)	136 (39,4%)	P > 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Регрессирующая беременность	23 (56,3%)	59 (62,2%)	82 (60,4%)	
Ранний с/в	11 (27,3%)	22 (23,6%)	34 (24,7%)	
Поздний с/в	7 (16,4%)	14 (14,2%)	20 (14,9%)	
Гестоз	11 (11,6%)	38 (15,2%)	49 (14,2%)	P > 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Гестоз средней тяжести	7 (63,2%)	21 (56,4%)	28 (57,9%)	
Гестоз тяжелый	4 (36,8%)	17 (43,6%)	21 (42,1%)	P > 0,05
Аntenатальная гибель плода	6 (6,4%)	11 (4,3%)	17 (4,9%)	
Отслойка нормально расп. плаценты	4 (4,3%)	9 (3,8%)	14 (3,9%)	
Преждевременные роды	8 (8,3%)	24 (9,7%)	32 (9,3%)	
Первобеременные	10 (10,4%)	34 (13,6%)	44 (12,7%)	
Бесплодие первичное	10 (10,2%)	21 (8,4%)	31 (8,9%)	
после ЭКО	6 (6,4%)	17 (6,8%)	23 (6,7%)	

Наиболее часто по подгруппам, как и в группе в целом встречалось привычное невынашивание беременности, характеризуемое 2 и более репродуктивными потерями (42,3% и 38,2% по подгруппам, 39,4% в группе), более 50% среди которых приходилось на повторные регрессы (56,3%, 62,2% и 60,4 соответственно). Реже встречался ранний (27,3%, 23,6%, 24,7%) и поздний (16,4%, 14,2%, 14,9%) самопроизвольный выкидыш ( $p > 0,05$ ).

Примерно с одинаковой частотой регистрировались антенатальная гибель плода на разных сроках гестации - 6,4%, 4,3%, 4,9%, отслойка

нормально расположенной плаценты в сроках малого кесарева сечения - 4,3%, 3,8%, 3,9% и преждевременные роды - 8,3%, 9,7%, 9,3% ( $p > 0,05$ ).

Гестоз средней степени тяжести, проявляющийся в основном гипертензивными нарушениями встречался в анамнезе у 63,2% и 56,4% пациенток по подгруппам и у 57,9% в группе в целом, тяжелый полисимптомный гестоз, требующий досрочного родоразрешения отмечен в 36,8% и 43,6% случаев по подгруппам и в 42,1% случаях в группе ( $p > 0,05$ ).

С первичным бесплодием была обследована 31 пациентка (8,9%) из которых 10 человек (10,4%) обратились на прегравидарном этапе, 21 (8,4%) - при беременности, повторные неудачи ЭКО имели 6,7% обследованных, из них 6,4% обследовано перед очередной попыткой, 6,8% - в ранние сроки гестации ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, в обследовании принимали участие 10,4% женщин, планирующих первую беременность и 8,4% первобеременных было обследовано в ранние сроки, в целом по группе обследовано 9,3% первобеременных, имеющих в семейном и/или личном анамнезе тромбогенные осложнения.

Таким образом, структура отягощенного акушерского анамнеза и частота встречаемости различной патологии по подгруппам соответствовали I основной группе в целом.

Соматический статус пациенток обследованных подгрупп характеризовался высоким удельным весом сердечно-сосудистой патологии, как и в группе в целом: 25,2% и 27,1% по подгруппам и 26,4% по группе; заболеваниями ЖКТ (17,6%, 13,1% и 14,4%); гепато-билиарной системы (13,2%, 17,9% и 16,8%) и почек (19,3%, 21,3% и 20,7%), при отсутствии достоверной разницы отличий ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.6).

Характеристика соматического статуса пациенток по подгруппам

Вид соматической патологии	1Д подгруппа (n=96) небеременные	2Д подгруппа (n=249) беременные	Всего (n=345)	Уровень значимости отличий (P)
Заболевания ССС	24 (25,2%)	67 (27,1%)	91 (26,4%)	P > 0,05
Заболевания ЖКТ	17 (17,6%)	33 (13,1%)	50 (14,4%)	
Заболевания гепато-билиарной системы	13 (13,2%)	45 (17,9%)	58 (16,8%)	
Заболевания почек	19 (19,3%)	53 (21,3%)	72 (20,7%)	
Неспецифические заболевания легких	1 (1,5%)	6 (2,3%)	7 (2,1%)	
Мигрень	9 (9,4%)	19 (7,6%)	28 (8,1%)	
Аутоиммунная патология	5 (5,2%)	9 (3,8%)	14 (4,2%)	
Тромботические осложнения	8 (8,6%)	17 (6,9%)	25 (7,4%)	

Жалобы на частые головные боли мигренозного характера предъявляли 9,4% и 3,8% по подгруппам и 8,1% в группе, аутоиммунная патология, в виде АИТа и СКВ отмечена у 4,2% в группе (5,2% и 3,8 % по подгруппам соответственно) ( $p > 0,05$ ).

Тромбозы различной локализации встречались в анамнезе у 7,4% пациенток в группе (8,6% и 6,9% по подгруппам) ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, на основании проведенного анализа соматической патологии также можно сделать заключение о сравнимости подгрупп между собой и с группой в целом.

Анализ инфицированности вирусами герпетической группы пациенток по подгруппам в сравнении с I основной группой представлен в таблице (табл. 3.7).

Как и в группе в целом отмечено отсутствие вирусной инфекции более, чем в половине случаев: 56,2% в группе и 51% и 58,2% по подгруппам ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.7

Инфицированность вирусами герпетической группы пациенток  
I основной группы по подгруппам

Возбудитель	1Д подгруппа (n=96) небеременные	2Д подгруппа (n=249) беременные	Всего (n=345)	Уровень значимости отличий (P)
Отсутствует	49 (51%)	145 (58,2%)	194 (56,2%)	$p > 0,05$
ВПГ	25 (26,%)	54 (21,7%)	79 (22,9%)	$p > 0,05$
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Ig G	20 (80%)	46 (85,2%)	66 (83,5%)	
Ig M	5 (20%)	8 (14,8%)	13 (16,5%)	$p > 0,05$
ЦМВ	14 (14,1%)	30 (12%)	44 (12,8%)	
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Ig G	12 (85,7%)	24 (80%)	36 (81,8%)	$p > 0,05$
Ig M	2 (14,3%)	6 (20%)	8 (18,2)	
ВПГ + ЦМВ	8 (8,3%)	20 (8%)	28 (8,1%)	
В ТОМ ЧИСЛЕ:				$p > 0,05$
Ig G	7 (87,5%)	17 (85%)	24 (85,7%)	
Ig M	1 (12,5%)	3 (15%)	4 (14,35)	

Частота встречаемости инфицированности различными типами вирусов, как в случаях вирусоносительства, так и реактивации вирусов была сравнима между подгруппами и не отличалась от таковой в группе в целом ( $p > 0,05$ ).

Инфицированность ВПГ имела место в 22,9% случаев (26% и 21,7% по подгруппам), из них в 83,5% регистрировалось вирусоносительство в виде наличия Ig G (80% и 85,2% по подгруппам) и в 16,5% (20% и 14,8%) была

выявлена реактивация вируса на момент обследования (Ig M). Разница отличий недостоверна ( $p > 0,05$ ).

ЦМВ инфекция диагностирована у 12,8% пациенток (14,1% и 12% по подгруппам), в активной стадии (Ig M) у 18,2% обследованных (14,3% и 20% по подгруппам), в стадии вирусоносительства (Ig G) у 81,8% (85,7% и 80% соответственно) ( $p > 0,05$ ).

Сочетанная вирусная нагрузка (ВПГ и ЦМВ) отмечалась у 8,1% пациенток (8,3% и 8% по подгруппам), Ig M обнаружены у 14,3% пациенток (12,5% и 15%), Ig G - у 85,7% (87,5% и 85% по подгруппам), при  $p > 0,05$ .

Таким образом, по акушерскому, соматическому и инфекционному статусу пациентки обследованных подгрупп были сравнимы между собой и с I основной группой ( $p > 0,05$ ).

Пациентки контрольной группы на основании акушерского статуса также были разделены на 2 подгруппы:

1 подгруппа контроля ( $n = 34$ ) – пациентки, обследованные вне беременности,

2 подгруппа контроля ( $n = 78$ ) – пациентки, обследованные во время беременности, по мере обращения.

По характеру и частоте встречаемости экстрагенитальной патологии пациентки подгрупп контроля практически не отличались между собой и с группой в целом, за исключением неспецифических заболеваний легких, в виде бронхиальной астмы, которой страдала 1 пациентка, обследованная вне беременности, наличия мигрени, аутоиммунной патологии и тромботических осложнений ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.8).

Заболевания сердечно-сосудистой системы встречались в группе контроля в 21,4% случаев, приблизительно с одинаковой частотой по подгруппам (20,6% и 21,8%), патология ЖКТ и гепато-билиарной системы в контрольной группе составили 14,3% и 13,4% соответственно, с одинаковым распределением по подгруппам ( $p > 0,05$ ).

Характеристика экстрагенитальной патологии у пациенток  
контрольной группы по подгруппы

Особенности анамнеза	1 подгруппа (n=34) небеременные	2 подгруппа (n=78) беременные	Всего (n=112)	Уровень значимости отличий (P)
Здоровые	12 (35,3%)	24 (30,8%)	36 (32,1%)	$P > 0,05$
Заболевания ССС	7 (20,6%)	17 (21,8%)	24 (21,4%)	$P > 0,05$
Заболевания ЖКТ	5 (14,7%)	11 (14,1%)	16 (14,3%)	$P > 0,05$
Заболевания гепато-билиарной системы	4 (11,8%)	11 (14,1%)	15 (13,4%)	$P > 0,05$
Заболевания почек	5 (14,7%)	15 (19,2%)	20 (17,9%)	$P > 0,05$
Неспецифические заболевания легких	1 (2,9%)	0	1 (0,9%)	$P < 0,05$

Поражение почек, в основном воспалительного генеза, в группе условно здоровых пациенток выявлено в 17,9% (14,7% и 19,2% по подгруппам), при  $p > 0,05$ , заболевания легких – в 0,9% случаев (2,9% и 0, по подгруппам соответственно, при  $p < 0,05$ ).

Оценивая наличие вирусной инфекции из группы вирусов герпеса по подгруппам у пациенток контрольной группы, достоверных отличий также выявлено не было (табл. 3.9).

Достоверно чаще в группе контроля и по подгруппам отмечалось инфицирование ВПГ (22,2%, 21,6% 23,6% соответственно,  $p > 0,05$ ), по сравнению с ЦМВ (9,8%, 8,7% и 10,4% при  $p > 0,05$ ), причем в основном за счет бессимптомного носительства вируса (Ig G).

Сочетанная ВПГ-ЦМВ инфекция обнаружена у 11,8% и 11,2% пациенток по подгруппа (10,7% по группе), в основном в неактивной форме (Ig G) ( $p > 0,05$ ).

Частота выявляемости вирусной инфекции из группы герпеса  
у пациенток контрольной группы

Возбудитель	1 подгруппа контр. (n=34) небеременные	2 подгруппа контр. (n=78) беременные	Всего (n=112)	Уровень значимости отличий (P)
Отсутствует	18 (54,3%)	46 (58,5%)	64 (57,2%)	P > 0,05
ВПГ	8 (23,6%)	17 (21,6%)	25 (22,2%)	
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Ig G	7 (87,0%)	15 (88,2%)	22(88%)	
Ig M	2 (13,0%)	2 (11,86%)	4 (16%)	
ЦМВ	4 (10,4%)	7 (8,7%)	11 (9,8%)	
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Ig G	3 (74,9,%)	5 (71,4%)	8 (80,9%)	
Ig M	1 (25,1%)	2 (28,6%)	3 (19,1%)	
ВПГ + ЦМВ	4 (11,8%)	8 (11,2%)	12 (10,7%)	
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Ig G	3 (75%)	5 (62,5%)	8 (81,7%)	
Ig M	1 (25%)	3 (37,5%)	4 (18,3%)	

Таким образом, по основным видам патологии, пациентки обеих подгрупп контрольной группы были сравнимы, что соответствовало распределению патологии по группе в целом.

Перед проведением дальнейших исследований, все пациентки с персистирующей вирусной инфекцией получили курс неспецифической иммунотерапии с положительным результатом (активность вирусной инфекции купирована).

С целью выявления характерных коагулопатических изменений, обусловленных наличием генетической и/или аутоиммунной (АФС) тромбофилии, всем пациенткам (I основная и контрольная группы) проводилось углубленное исследование плазменного звена гемостаза, с определением скрининговых клоттинговых тестов, отражающих состояние гемокоагуляции и наличие внутрисосудистого свертывания крови (табл. 3.10).



Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы  
у пациенток с тромбофилией (M±m)

Показатель системы гемостаза	1 подгруппа контроля (n=34) небеременные	1Д подгруппа (n=96) небеременные	2 подгруппа контроля (n=78) беременные	2Д подгруппа (n=249) беременные
ФГ (г/л)	3,2 ± 0,9	3,71±0,05	4,6± 0,6	4,23±0,09
ФА (лизис эуглобулинов плазмы) (мин)	9,5 ± 2,5	24,88±1,10***	17,5 ± 1,5	33,68±1,42** *
АЧТВ (сек)	33 ± 1,8	22,52±0,43***	40,6 ± 1,7	31,28±0,48** *
ТВ (сек)	19,3 ± 2,3	11,40±0,35*	14,09±0,64	11,0 ± 2,1*
КВ (сек)	44,0 ± 1,0	55,99±0,82*	45,9 ± 1,5	57,83±1,23*
РФМК (мг%)	3,5 ± 0,5	7,27±0,37**	8±3,0	22,27±0,98**
Д-Димеры (нг/мл)	235,5 ± 8,72	527,7±9,47***	458, 7 ± 8,94	718,4±10,44** **
МНО (усл. ед.)	≥1	0,68±0,02**	1	0,98±0,02**

Примечание:

\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p \leq 0,05$

\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p \leq 0,01$

\*\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p \leq 0,001$

Анализируя результаты исследования, отмечено значимое угнетение ФА у пациенток с тромбофилией как на прегравидарном этапе (до 24,88 ± 1,10 мин., при контрольных 9,5 ± 2,5 мин.), так и при беременности (до 33,68 ± 1,42 мин., при норме в контроле 17,5 ± 1,5 мин.,  $p \leq 0,001$ ).

Во внутреннем звене гемостаза гиперкоагуляционная направленность нарушений у пациенток с тромбофилией характеризуется достоверным укорочением основных временных параметров, как АЧТВ до 22,52±0,43 сек. против 33 ± 1,8 сек. в контроле вне беременности, и до 31,28±0,48 сек. против 40,6 ± 1,7 сек. контрольных во время гестации ( $p \leq 0,001$ ), так и ТВ - до

11,40±0,35 сек. против 19,3 ± 2,3сек. в небеременном состоянии и до 11,0 ± 2,1 сек. против 14,09 ± 0,64сек. при беременности ( $p \leq 0,05$ ).

КВ напротив, имеет устойчивую тенденцию к удлинению, как у небеременных пациенток с тромбофилией (до 55,99±0,82 сек., при 44,0 ± 1,0 сек. в контроле), так и у беременных (до 57,83±1,23 сек., при 45,9 ± 1,5 сек. контрольных при  $p \leq 0,05$ ).

Что касается маркеров внутрисосудистого свертывания крови, то результаты проведенных исследований регистрируют достоверное повышение как уровня РФМК в плазме крови у пациенток с тромбофилией (до 7,27±0,37 мг% вне беременности и до 22,27±0,98 мг% во время беременности, против 3,5 ± 0,5 мг% и 8±3,0 мг% в контроле соответственно,  $p \leq 0,01$ ), так и повышенное содержание Д-Димеров, являющихся одним из главных маркеров глобальной активации системы гемостаза (до 527,74±9,47 нг/мл на прегравидарном этапе, при контрольных 235,5 ± 8,72 нг/мл и до 718,38±10,44 нг/мл против 458, 7 ± 8,94 нг/мл во время беременности,  $p \leq 0,001$ ).

Далее мы провели корреляционный анализ между наличием тромбофилии и параметрами гемостазиограммы, с целью выявления наиболее информативных признаков, обеспечивающих достаточно точный прогноз развития тромбозов (рис. 3.2.).

На основании проведенных исследований установлена высокая степень корреляции различных форм тромбофилий с ФА (коэффициент корреляции 0,94), МНО (коэффициент корреляции 0,89), Д-Димерами (коэффициент корреляции 0,88) и АЧТВ (коэффициент корреляции 0,84).

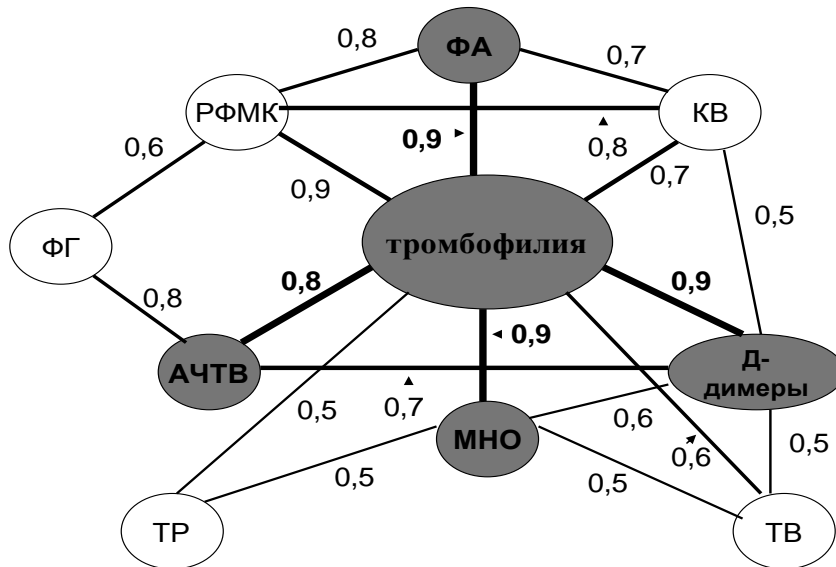


Рисунок 3.2. Схема корреляционных связей между параметрами гемостазиограммы и наличием тромбофилии

Перечисленные параметры коагулограммы отражают патогенетически значимые процессы гемокоагуляции.

С учетом степени информативности параметров гемостазиограммы, с применением математического аппарата (множественная регрессия), нами было сформировано решающее правило прогноза риска тромбозов, на основании вычисления интегрального показателя коагуляции (ИПК), имеющего следующий вид:

$$\text{ИПК} = \text{ФА} * K1 - \text{МНО} * K2 + \text{Д-Димеры} * K3 - \text{АЧТВ} * K4 + \text{const}$$

где:

- ИПК – интегральный показатель коагуляции
- ФА – фибринолитическая активность
- МНО – международное нормализованное отношение
- Д-Димеры – продукты деградации фибрина
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

- $K1, K2, K3, K4$  – коэффициенты, при  $K1 = 0,06$      $K2 = - 0,25$      $K3 = 0,08$   
 $K4 = - 0,54$
- $Const = 6,54$

Далее установлено, что при  $ИПК < 1$  риск тромбозов оценивается как низкий, при  $ИПК \geq 1$  - риск тромбозов высокий.

Чувствительность метода составляет 86%, специфичность 76%, эффективность 81%.

Таким образом, этот показатель позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать тромбогенные осложнения беременности у пациенток с тромбофилией (положительное решение о выдаче патента на изобретение от 29.03.2011г. по заявке №.2010129723/15 от 15.07.2010г.).

Опираясь на полученные результаты, мы провели сравнение прогноза риска тромбозов с использованием ранее разработанной тромбоэластографической методики определения ВА и формулы расчета ИПК.

Получены сравнимые результаты с коэффициентом корреляции 0,94 (рис. 3.3.).

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что "ВА" является, по сути, интегральным показателем коагуляции (ИПК), отражающим суммарные коагулопатические изменения у пациенток с тромбофилией, свидетельствующие о повышении общего свертывающего потенциала крови во всех звеньях системы гемостаза.

Этот показатель не является специфичным маркером АФС, т.к. с одинаковой частотой встречается и при других формах тромбофилий. Кроме того, до настоящего времени не установлен антигенный субстрат к антителам, называемым "ВА", что делает невозможным его определение с помощью ИФА и ставит под сомнение его принадлежность к антителам вообще.

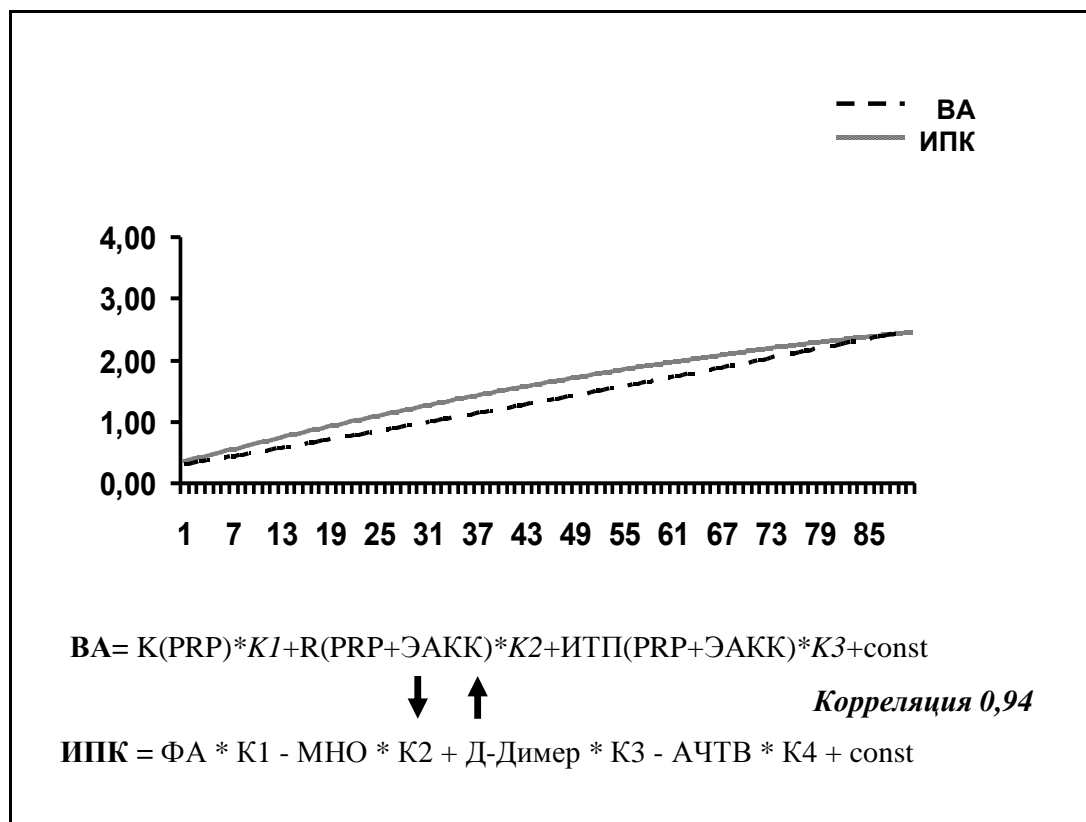


Рисунок 3.3. Корреляция двух методик риска тромбозов у пациенток с тромбофилией

С практической точки зрения ИПК позволяет не только получить достоверную информацию о состоянии системы гемостаза у пациенток с тромбофилией на этапе диагностики, но также планировать и контролировать лечебные мероприятия.

Использование тромбоэластографической методики определения ИПК, на наш взгляд наиболее предпочтительно, т.к. в сравнении с другими способами исследования системы гемостаза, метод тромбоэластографии (ТЭГ) обеспечивает высокую информативность и точность результатов, отличается простотой в исполнении, имеет высокую толерантность к типу используемых реагентов и пробирок, является менее затратными.

## **3.2. Характеристика метаболического ответа организма ассоциированного с тромбофилией**

Изучая течение беременности у пациенток с тромбофилией, мы убедились, что отсутствие четких представлений о нарушениях гомеостаза, предшествующих развитию тромбозов, увеличивает частоту перинатальных осложнений и снижает эффективность терапевтических мероприятий. Этот факт побудил нас к углубленному изучению патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования тромбофилических состояний.

Объектом нашего исследования стал синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), позиционируемый на сегодняшний день как универсальный метаболический ответ организма на повреждающий фактор, не сдерживаемый механизмами адаптации.

На наличие и степень выраженности СЭИ были обследованы все пациентки I основной (n=345) и контрольной (n=112) групп. Деление пациенток на подгруппы и клиническая характеристика их соответствуют ранее описанному (п. 3.1.).

### **3.2.1. Реакция системы иммунитета на нуклеотидные замены при генетических формах тромбофилии, как пусковой фактор формирования СЭИ**

Первым этапом в исследовании развития СЭИ было выявление эндогенных патогенов у пациенток с тромбофилией.

С этой целью, принимая во внимание изменение последовательности аминокислот в генах, ответственных за поддержание агрегантного состояния крови, мы исследовали наличие у пациентов циркулирующих иммунных комплексов и медиаторов воспаления, как реакцию иммунной системы на атипичную структуру ДНК с развитием элементов воспалительного ответа (табл. 3.11).

На основании проведенных исследований выявлена активация иммунной системы у пациенток с тромбофилией как вне беременности, так и во время нее: увеличение ЦИК на прегравидарном этапе отмечено до

75,62±2,25 ед./мл, при норме 48 ± 8,76 ед./мл, при беременности до 78,61±0,95 ед./мл, против 50±9,07 ед./мл в контроле.

Таблица 3.11

## Иммунный ответ у пациенток с тромбофилией (М ± м)

Исследуемые параметры	1 подгруппа контроля (n=34) небер.	1Д подгруппа (n=96) небер.	2 подгруппа контроля (n=78) берем.	2Д подгруппа (n=249) берем.
ЦИК (усл. ед.)	48 ± 8,76	75,62±2,25**	50±9,07	78,61±0,95**
IL-1 про (пг/мл)	94,69±8,16	535,82±78,05**	284,79±11,77	908,54±171,26**
IL-4 анти (пг/мл)	48,98±2,54	59,31±2,55	69,26±3,28	38,89±1,64**
IL-6 про (пг/мл)	6,12±2,34	9,88±38,01*	11,12±2,99	24,64±2,42**
IL-8 анти (пг/мл)	24,23±3,19	14,91±47,82	45,89±2,07	13,83±0,69**
TNFпро (пг/мл)	19,64±3,29	29,49±3,70*	36,62±3,85	46,67±0,72*
IL-10 анти (пг/мл)	26,43±4,90	17,18±1,61	37,43±2,81	12,61±3,81**
IFN-гамма (пг/мл)	2,11±4,05	4,38±0,15**	7,86±4,06	9,21±1,79

Примечание:

\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,05$

\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,001$

Кроме того, отмечено достоверное изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в пользу воспалительного ответа при беременности у этой категории больных ( $p < 0,05$ ), тогда, как вне беременности при умеренной активации провоспалительных цитокинов, противовоспалительный ответ сохраняет стабильность, сдерживая тем самым развитие системного воспаления (рис 3.4.).

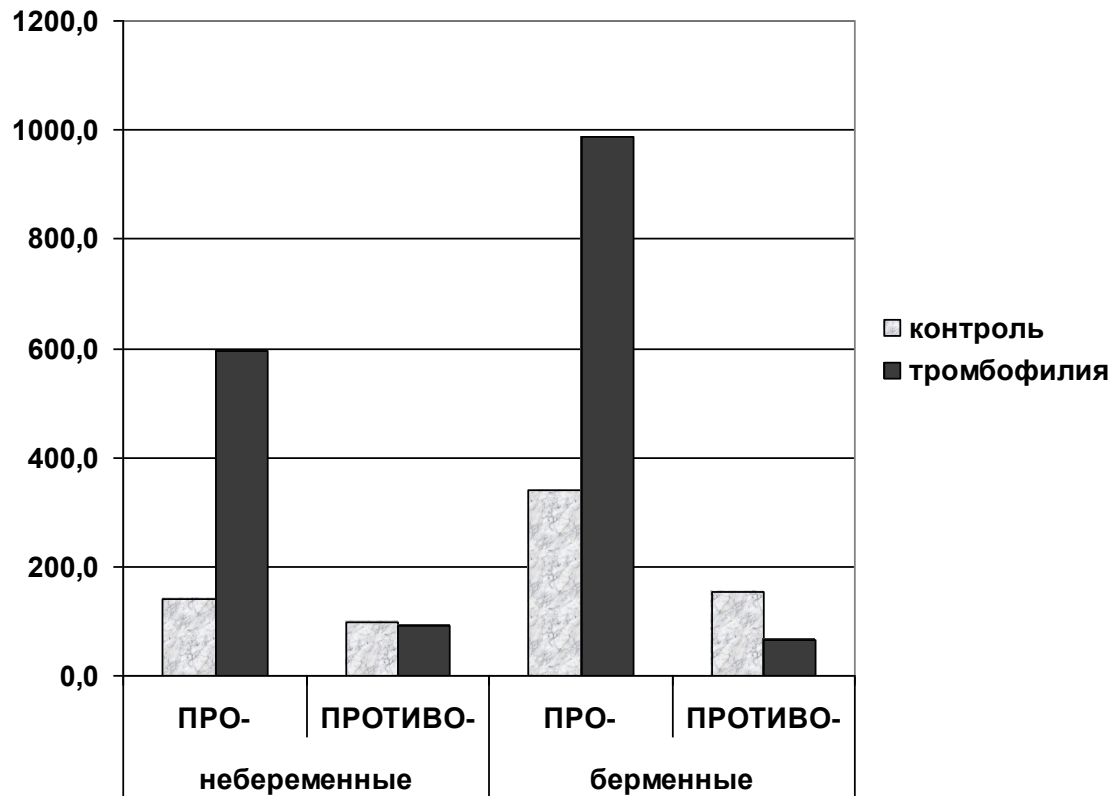


Рисунок 3.4. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток с тромбофилией различного генеза

Таким образом, любая форма тромбофилии – генетическая или аутоиммунная (АФС) – формирует в макроорганизме иммунный ответ в виде накопления патологических концентраций иммунных комплексов, которые, способны выполнять роль первичных токсинов и приводить к развитию системного воспалительного ответа при наличии дополнительных триггерных факторов, к которым, без сомнения, относится беременность.



### 3.2.2. Определение молекул низкой и средней массы у пациенток с тромбофилией

На втором этапе, с целью выявления более поздних лабораторных признаков СЭИ у пациенток с тромбофилией, мы изучали оптическую плотность безбелковых экстрактов плазмы крови и эритроцитов, с целью косвенного определения молекул низкой и средней массы (МНМ и МСМ), являющихся, по современным данным, основными субстратами, ответственными за возникновение патологических эффектов эндогенной интоксикации.

Кроме того, принимая во внимание тот факт, что накопление эндогенных токсинов неизбежно должно приводить к изменению клеточного состава плазмы крови, объектом нашего исследования стало изучение как фактической осмоляльности плазмы, так и разницы между расчетной (теоретической) и фактической осмоляльностью ( $\Delta$  осмоляльности).

На основании проведенных исследований, у пациенток с различными формами тромбофилии выявлены значимые отличия показателей эндотоксикограммы по сравнению с группой контроля, свидетельствующие о наличии различной степени выраженности СЭИ как вне беременности, так и при ее прогрессировании (табл. 3.12).

Отмечено существенное увеличение содержания низко- и среднемолекулярных пептидов на мембране эритроцитов у пациенток с тромбофилией во внебеременном состоянии, что соответствовало повышению оптической плотности ТХУ-экстрактов эритроцитов, регистрируемому как при длине волны  $\lambda$  280 нм (до  $0,33 \pm 0,005$  усл. ед. против  $0,27 \pm 0,001$  усл. ед. в контроле, при  $p < 0,01$ ), так и при длине волны  $\lambda$  254 нм (до  $0,75 \pm 0,01$  усл. ед. против контрольных  $0,70 \pm 0,001$  усл. ед., при  $p < 0,01$ ).

Оптическая плотность ТХУ-экстрактов плазмы увеличивалась незначительно, что регистрировалось только при длине волны 254 нм: до  $0,08 \pm 0,01$  усл. ед. против  $0,06 \pm 0,001$  усл. ед. в группе контроля, при  $p < 0,05$ .

Дельта осмоляльности плазмы за счет накопления эндотоксинов увеличивалась до  $12,51 \pm 0,25$  мосмоль/кг, против  $3,0 \pm 0,02$  мосмоль/кг в контроле. Это состояние соответствовало фазе напряжения или субкомпенсации СЭИ.

Таблица 3.12

Сравнительная характеристика показателей эндотоксикограммы у пациенток с тромбофилией

параметр эндотоксикограммы	1 подгруппа контроля (n=34) небер.	1Д подгруппа (n=96) небер.	2 подгруппа контроля (n=78) берем.	2Д подгруппа (n=249) берем.
	Оптическая плотность (усл. ед.)			
ТХУ пл. $\lambda$ 254	$0,06 \pm 0,001$	$0,08 \pm 0,01^*$	$0,07 \pm 0,001$	$0,12 \pm 0,01^{**}$
ТХУ пл. $\lambda$ 280	$0,23 \pm 0,001$	$0,24 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,001$	$0,29 \pm 0,01^*$
ТХУ эр. $\lambda$ 254	$0,70 \pm 0,001$	$0,75 \pm 0,01^{**}$	$0,7 \pm 0,001$	$0,69 \pm 0,01$
ТХУ эр. $\lambda$ 280	$0,27 \pm 0,001$	$0,33 \pm 0,005^{**}$	$0,28 \pm 0,001$	$0,30 \pm 0,004^*$
	мосмоль/кг,			
осмол. ф.	$281,5 \pm 1,18$	$289,25 \pm 0,59^{**}$	$283,8 \pm 0,42$	$297,49 \pm 2,21^{**}$
осмол. т.	$278,5 \pm 0,34$	$276,74 \pm 0,52$	$285,8 \pm 0,42$	$277,48 \pm 0,52$
$\Delta$ осмол.	$3,0 \pm 0,02$	$12,51 \pm 0,25^{***}$	$3,5 \pm 0,026$	$20,01 \pm 0,34^{***}$

Примечание:

\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,05$

\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,01$

\*\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,001$

При беременности у пациенток с тромбофилией концентрация МНМ и МСМ на мембране эритроцитов достигала максимального уровня и начинала снижаться: оптическая плотность ТХУ-экстрактов эритроцитов при  $\lambda$  280 нм соответствовала  $0,30 \pm 0,004$  усл. ед., против  $0,28 \pm 0,001$  усл. ед. в контроле, при  $p < 0,05$ , что характеризовало фазу «полного насыщения» мембран эндотоксинами.

В плазме крови уровень эндотоксинов у этой категории больных при беременности значительно повышался, увеличивая оптическую плотность ТХУ-экстрактов плазмы до  $0,12 \pm 0,01$  усл. ед. при  $\lambda$  254 нм, против  $0,07 \pm 0,001$  усл. ед. в контроле ( $p < 0,001$ ) и до  $0,29 \pm 0,01$  усл. ед. при  $\lambda$  280 нм, против  $0,26 \pm 0,001$  усл. ед. в контроле ( $p < 0,05$ ). Такие показатели соответствовали стадии обратимой декомпенсации СЭИ, которая характеризовалась значительным увеличением  $\Delta$  осмоляльности до  $20,01 \pm 0,34$  мосмоль/кг, против  $3,5 \pm 0,026$  мосмоль/кг в группе контроля.

Таким образом, у пациенток с тромбофилией течение беременности сопровождалось прогрессированием СЭИ, что характеризовалось накоплением МНМ и МСМ в плазме крови, приводя к существенному увеличению разницы между расчетной (теоретической) и фактической осмоляльностью плазмы, измеренной на осмометре ( $\Delta$  осмоляльности).

При дальнейших исследованиях было установлено, что рост ИПК пропорционален прогрессированию СЭИ (рис.3.5.).

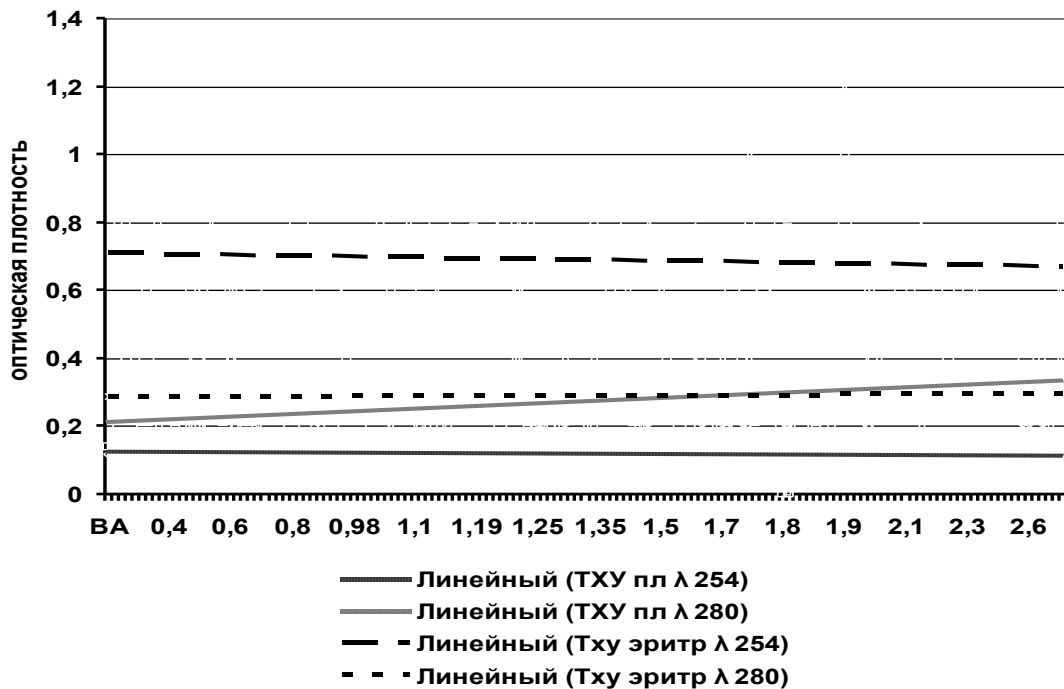


Рисунок 3.5. Зависимость параметров эндотоксикограммы от величины ИПК

При увеличении ИПК регистрировался рост оптической плотности ТХУ-экстрактов плазмы при  $\lambda$  280, что свидетельствовало о накоплении в плазме крови больных МНМ и МСМ.

Напротив, оптическая плотность ТХУ-экстрактов эритроцитов с ростом ИПК уменьшалась, что характеризовало фазу «полного насыщения» эндотоксинами мембран эритроцитов. В большей степени эта зависимость регистрировалась при  $\lambda$  254.

Кроме того, с ростом ИПК существенно увеличивалась и  $\Delta$  осомоляльности, свидетельствуя о патогенетической взаимосвязи СЭИ с протромботическим состоянием системы гемостаза (рис. 3.6.).

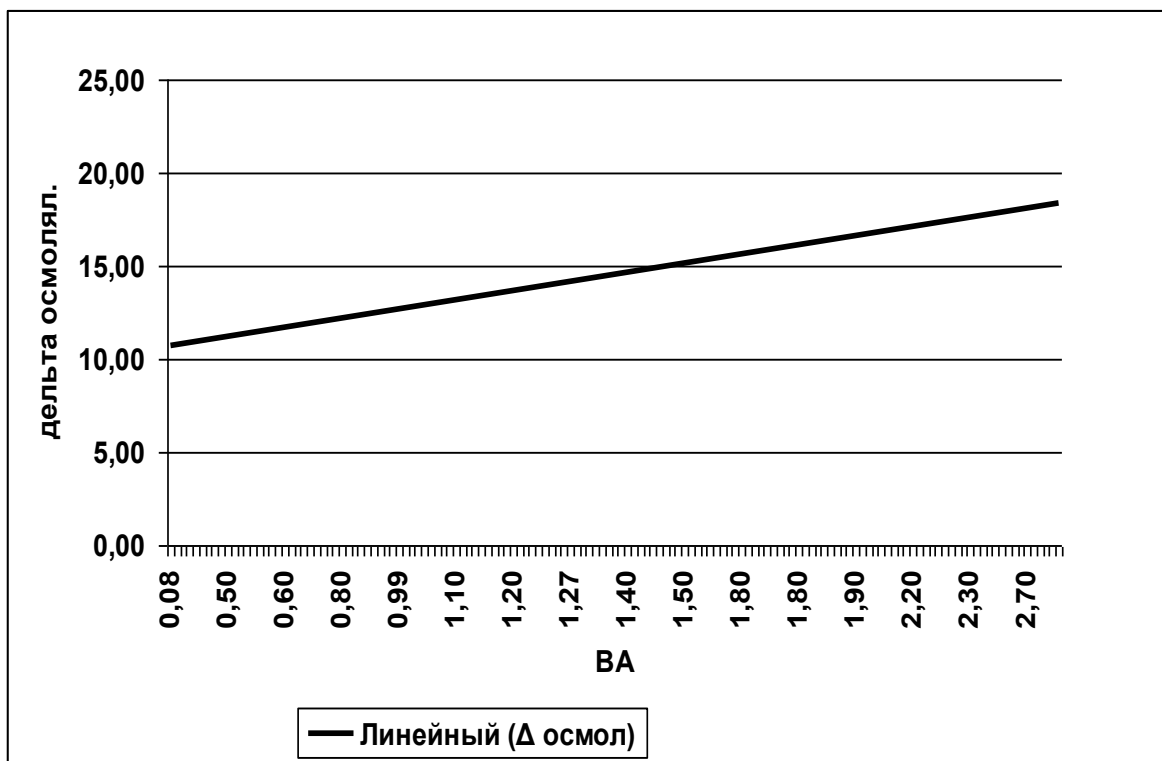


Рисунок 3.6. Зависимость дельта осомоляльности от величины ИПК

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что прогрессирование СЭИ неизбежно приводит к нарастанию гиперкоагуляционных нарушений, опасных формированием тромбозов и ассоциированных с ними осложнениям гестации.

### **3.2.3. Диагностическое значение лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у пациенток с тромбофилией**

Определение МНМ и МСМ относится к разряду высокотехнологичных биохимических методик, не позволяющих проводить скрининговые исследования на амбулаторном этапе и в учреждениях родовспоможения ниже III уровня.

В то же время, своевременное направление пациентов в перинатальные центры с целью оказания специализированной медицинской помощи является залогом успешного завершения беременности и снижения перинатальных осложнений. Для достижения этой цели необходимо иметь легко выполнимые, недорогие скрининговые исследования, имеющие высокую корреляционную связь с проявлением СЭИ.

К таким исследованиям могут относиться гематологические методы диагностики СЭИ, основанные на вычислении лейкоцитарных индексов клеточной реактивности по результатам общеклинического анализа крови.

С целью изучения возможности гематологической диагностики СЭИ у пациенток с тромбофилией, мы определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) и индекс аллергизации (ИА) у пациенток I основной и контрольной групп (табл. 3.13).

При анализе результатов исследования, отмечено достоверное повышение ЛИИ и ИСЛК у пациенток с тромбофилией как вне беременности (в 1,4 раза при  $p < 0,01$  и в 1,5 раза при  $p < 0,001$  соответственно), так и во время периода гестации (в 1,5 и в 1,6 раза соответственно, при  $p < 0,001$ ).

ИА у небеременных пациенток с тромбофилией значимо не отличался от группы контроля ( $0,58 \pm 0,02$ , против  $0,68 \pm 0,03$ , при  $p > 0,05$ ), однако во время беременности отмечено существенное увеличение значений этого показателя у пациенток основной группы, до  $1,85 \pm 0,07$ , что в 1,7 раза больше по сравнению с группой контроля, при  $p < 0,001$ .

Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности у пациенток  
с тромбофилией

Индекс гемограммы	1 подгруппа контроля (n=34) небер.	1Д подгруппа (n=96) небер.	2 подгруппа контроля (n=78) берем.	2Д подгруппа (n=249) берем.
ЛИИ (усл. ед.)	1,32±0,02	1,87±0,11**	1,55±0,03	2,28±0,13***
ИА (усл. ед.)	0,68±0,03	0,58±0,02	1,08±0,06	1,85±0,07***
ИСЛК (усл. ед.)	1,92±0,08	2,92±0,08***	1,96±0,08	3,17±0,11***

Примечание:

\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,01$

\*\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,001$

Данное обстоятельство свидетельствует о выраженной активации системы иммунитета во время беременности у пациенток с тромбофилией, что обусловлено выбросом провоспалительных цитокинов, накоплением в плазме крови МНМ и МСМ и прогрессированию СЭИ.

Гематологические индексы с высокой степенью достоверности позволяют оценить степень выраженности СЭИ у пациенток с различными формами тромбофилий, что дает возможность использовать их в качестве скрининговой гематологической диагностики тромбоопасных состояний у этой категории больных.

### 3.3. Функциональное состояние эндотелия у пациенток с тромбофилией

С целью изучения влияния эндотоксинов на функциональное состояния эндотелия у пациенток с тромбофилией проводилась сравнительная оценка количества циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов и функциональной активности тромбоцитов у пациенток I основной и контрольной групп по подгруппам.

Проведенные исследования показали, что у всех пациенток с тромбофилией имеет место выраженная дисфункция эндотелия, приводящая к повышению его тромборезистентных свойств (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Характеристика функционального состояния эндотелия сосудов и активности тромбоцитов у пациенток с тромбофилией

Исследуемые параметры	1 подгруппа контроля (n=34) небер.	1Д подгруппа (n=96) небер.	2 подгруппа контроля (n=78) берем.	2Д подгруппа (n=249) берем.
Тг *10 <sup>9</sup> /л	220±5,04	199,89±3,02*	220±6,02	179,59±4,09*
Степень агрег. (%)	75,2±1,72	89,52±1,25***	79,3±1,28	93,44±1,69***
Время агрег. (мин)	8,92±0,25	7,02±0,17**	8,12±0,21	6,19±0,17**
Скорость агрег. (%/мин)	54,21±2,86	69,41±2,08***	56,23±2,93	78,61±3,02***
Эндотелиоциты кл/100мкл	3,8±0,34	10,82±0,17***	4,5±0,21	16,46±0,37***

Примечание:

\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,05$

\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,01$

\*\*\* показатели, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p < 0,001$

Установлено, что под действием эндотоксинов активируются прокоагулянтные свойства эндотелия сосудов, что характеризуется достоверным повышением количества циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в периферической крови у пациенток 1Д подгруппы (вне беременности) до 10,82±0,17 кл/100мкл, против 3,8±0,34 кл/100мкл в подгруппе контроля, при  $p < 0,001$  и повышением агрегационной активности тромбоцитов, регистрируемой по параметрам: время агрегации (до 7,02±0,17 мин., в 1Д подгруппе, против 8,92±0,25 мин в контроле при  $p < 0,01$ ), скорость агрегации (до 69,41±2,08%, против 54,21±2,86% в контроле при  $p < 0,001$ ) и

степень агрегации (до  $89,52 \pm 1,25\%$ , против  $75,2 \pm 1,72\%$  в контроле, при  $p < 0,001$ ).

Во время беременности эти изменения значительно усиливаются: уровень десквамированных эндотелиоцитов во 2Д подгруппе основной группы увеличивается до  $16,46 \pm 0,37$  кл/100мкл, против  $4,5 \pm 0,21$  кл/100мкл контрольных, время агрегации тромбоцитов укорачивается до  $6,19 \pm 0,17$  мин., против  $8,12 \pm 0,21$  мин. в контроле, при  $p < 0,01$ , скорость агрегации возрастает до  $78,61 \pm 3,02\%$  против  $56,23 \pm 2,93\%$  в группе контроля, степень агрегации до  $93,44 \pm 1,69\%$  против  $79,3 \pm 1,28\%$  контрольных, при  $p < 0,001$ .

Изменение прокоагулянтной активности эндотелия у пациенток с тромбофилией отражено на графике (рис. 3.7.)

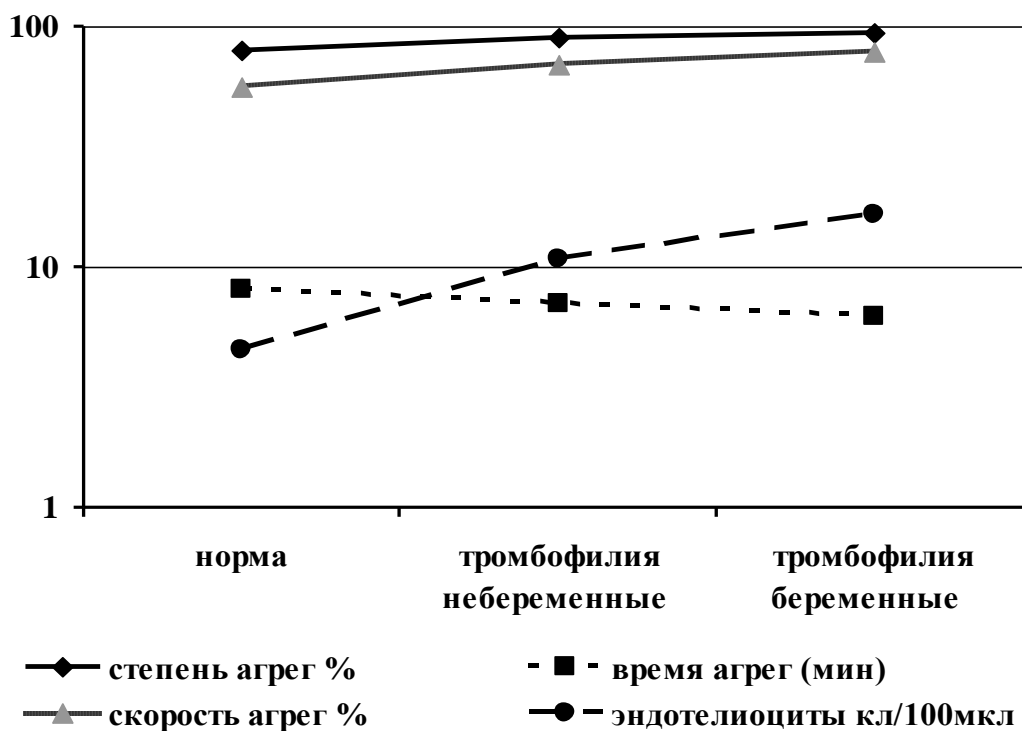


Рисунок 3.7. Проявление дисфункции эндотелия у пациенток с тромбофилией

Таким образом, развитие и прогрессирование СЭИ приводит к повреждению целостности эндотелия сосудов с выбросом в кровоток десквамированных эндотелиоцитов, обнажением субэндотелиальных структур и, как следствие, активацией тромбоцитов. Изменение тромборезистентных свойств эндотелия, наиболее ярко выраженные при



беременности, запускают цепочку коагуляционных нарушений во внутреннем звене гемостаза. Дальнейшее прогрессирование СЭИ, в конечном итоге, приводит к развитию полиорганной и полисистемной недостаточности во многом определяющей тяжесть состояния матери и плода.

Выявление объективных лабораторных критериев СЭИ и ранних признаков системного эндотелиоза, особенно на прегравидарном этапе, у пациенток с различными формами тромбофилии может служить важным диагностическим и прогностическим критерием в комплексной оценке состояния матери и плода, способствовать выбору наиболее оптимального комплекса противотромботической терапии с включением патогенетически обоснованных простых и безопасных эфферентных методов.

### **3.4. Обоснование концепции патогенеза тромбогенных осложнений гестации у пациенток с генетической и/или приобретенной тромбофилией**

Результаты проведенных исследований в области формирования СЭИ и развития тромбозов у пациенток акушерского профиля с генетическими и/или приобретенными (АФС) дефектами гемостаза, согласующиеся с литературными данными об основополагающей роли СЭИ в цепи патофизиологических превращений различного генеза, позволили нам предложить оригинальную концепцию патогенеза формирования тромбогенных осложнений гестации у пациенток с тромбофилией (рис. 3.8.).

Исходная тромбофилия любого генеза приводит к активации иммунной системы с выработкой аутоиммунных антител в ответ на атипичную последовательность ДНК (генетические тромбофилии) или отрицательно-заряженные поверхностные фосфолипиды клеточных мембран (АФС). При взаимодействии аутоантител с соответствующими антигенами образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), выполняющие роль первичных токсинов.

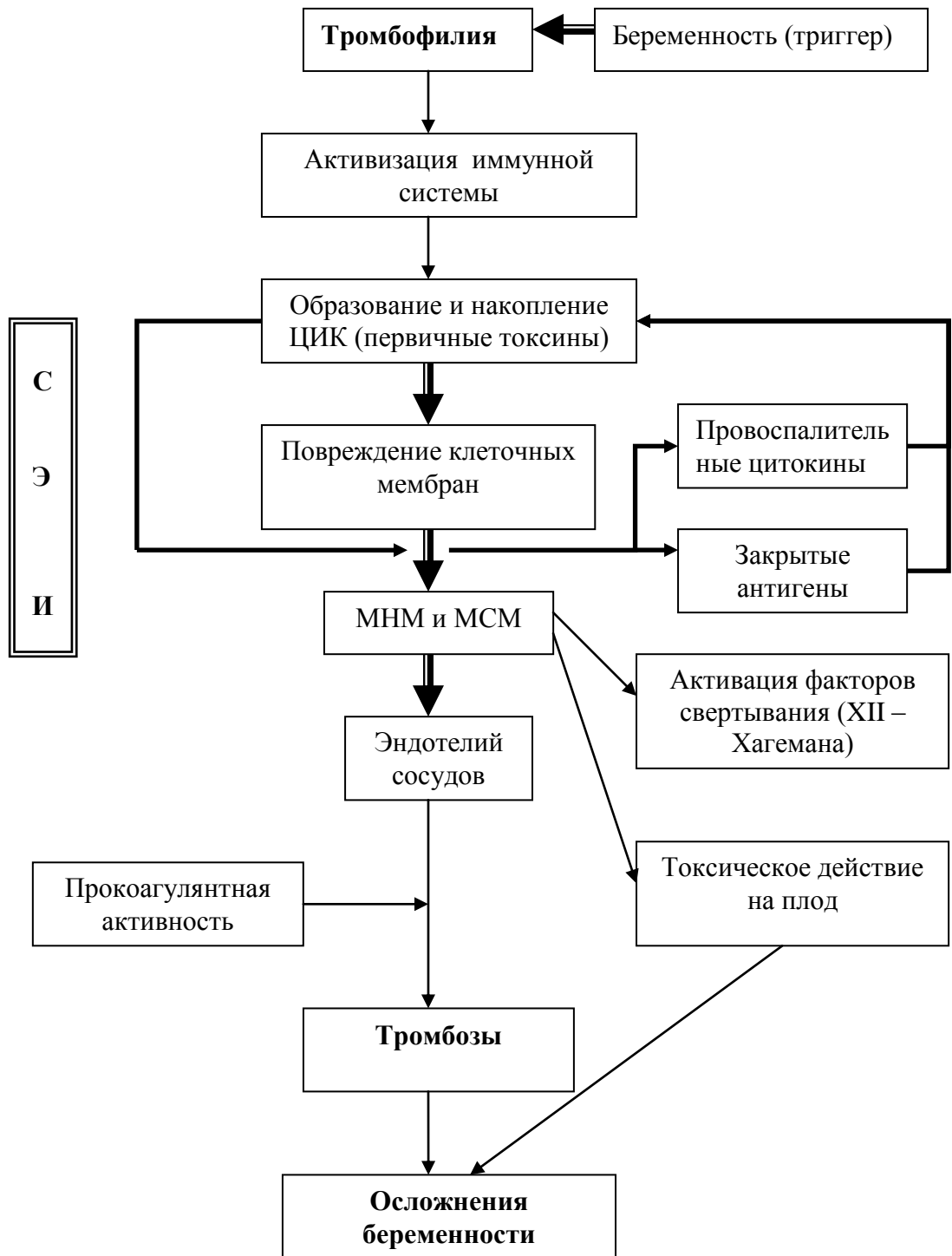


Рисунок 3.8. Концепция патогенеза тромботических осложнений гестации у пациенток с тромбофилией

Особенностями данного продукта иммунологических реакций является способность повреждать ткани собственного организма. Наиболее чувствительным к повреждению ЦИК является эндотелий кровеносных сосудов [30, 57, 71, 133, 207].

Откладываясь в капиллярах, мелких артериолах и мезангии, ЦИК вызывают аутоиммунное воспаление с повреждением клеточных мембран, выбросом провоспалительных цитокинов, нарушением целостности эндотелиальной выстилки сосудов.

Повреждение клеточных мембран приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма, выходом в межклеточное пространство и кровотока белковых молекул низкой и средней массы (МНМ и МСМ), а также «закрытых» антигенов, на которые, по принципу порочного круга, вновь начинают вырабатываться аутоантитела с формированием ЦИК.

Развивается вторичная аутоагрессия, усиливается образование МНМ и МСМ, которые, вместе с иммунными комплексами, начинают выполнять роль вторичных токсинов, накапливаясь в кровотоке в концентрациях, значительно превышающих физиологические. Эндотоксикоз приобретает системный характер.

Мониторный лабораторный контроль на этом этапе способен определить увеличение концентрации МНМ и МСМ сначала на мембране эритроцитов (небеременные с тромбофилией), а при прогрессировании процесса, и в плазме крови (у пациенток с тромбофилией при беременности).

Системность проявлений СЭИ в первую очередь определяется неблагоприятным действием эндотоксинов, особенно вторичных, на систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Это имеет отношение к воздействию этих факторов на деформируемость клеток крови и расстройства регуляции свертывающей и противосвертывающей систем. Многие эндотоксины являются прямыми или косвенными инициаторами внутреннего каскада гемокоагуляции, воздействуя на систему РАСК через активацию фактора Хагемана (XII ф.) [52, 57, 70, 71, 218, 246, 253].

Кроме того, повреждение эндотелия сосудов приводит к изменению направленности его воздействия на гемостаз с проявлением прокоагулянтных свойств. Это обеспечивается с одной стороны изменением фосфолипидного состава наружной поверхности мембраны стимулированных эндотелиоцитов с появлением рецепторов для ферментных комплексов коагуляционного каскада, с другой, обнажением клеток субэндотелия, являющихся активаторами адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов и факторов внутреннего звена гемостаза.

Сочетание этих патологических явлений становится основой развития синдрома диссеминированное внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), конкретная характеристика которого будет зависеть от стадии СЭИ и степени выраженности эндотелиальной дисфункции.

При остром СЭИ ДВС крови может достигать до уровня тотального тромбогеморрагического синдрома, тогда как при затяжном течении эндотосикоза диссеминированное свертывание крови будет проявляться системной гиперкоагуляцией или иметь местные проявления в виде локализованных тромбозов [57, 70, 168, 212].

Кроме того, под влиянием факторов эндогенной интоксикации изменяется не только количество, но также структура и функция нейтрофилов. Такие сдвиги наиболее выражены тогда, когда лейкоциты становятся основным фактором противодействия расширению источника интоксикации [52, 58, 71, 107].

Хотя прямого соответствия между этими гематологическими сдвигами и степенью выраженности СЭИ нет, численные выражения этих изменений, характеризующие лейкоцитарными индексами клеточной реактивности, могут служить скрининговым критерием диагностики последнего.

Как показали наши исследования, беременность, без сомнения, является триггерным фактором прогрессирования СЭИ у пациенток с тромбофилией.

Манифестация тромбозмболических осложнений не редко происходит именно во время беременности, т.к. тенденция к стазу крови в сочетании с физиологической гиперкоагуляцией во время беременности создают дополнительные благоприятные условия для развития тромбоза, на фоне предсуществующей генетической, приобретенной или комбинированной тромбофилии.

Кроме того, дополнительная антигенная нагрузка, обеспечиваемая присутствием антигенов отца, чужеродных для материнского организма, усиливает образование ЦИК, с последующей активацией всей цепочки неуправляемого образования МНМ и МСМ, запущенной исходной тромбофилией, что в конечном итоге реализуется в развитие тяжелых осложнений гестации, ассоциированных с тромбозами.

## **ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ**

Данная глава освещает исследования по подбору и обоснованию оптимального комплекса мероприятий, направленных на профилактику и лечение тяжелых гестационных осложнений, ассоциированных с тромбозами у пациенток с тромбофилией различного генеза, с учетом приоритетной роли СЭИ и характера гемостазиологических нарушений.

### **4.1. Рациональная противотромботическая терапия на этапе прегравидарной подготовки и периода гестации у пациенток с тромбофилией различного генеза**

В исследовании участвовали пациентки с различными формами тромбофилии и высоким ИПК ( $>1$ ), отражающим суммарные коагулопатические изменения во всех звеньях системы гемостаза, составившие II основную группу ( $n=671$ ), с учетом пациенток I основной группы ( $n=345$ ).

Тромбофилии были представлены в 14,5% случаев мутацией в гене метилен тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-C677), в 11,6% мутацией в гене фибриногена (FGB-455), в 9,3% мутацией в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), в 1,2% мутацией Лейдена (F5), в 5,5% мутацией в гене протромбина (F2-20210), в 4,6% мутацией в гене рецептора мембраны тромбоцитов (ITGB3). АФС выявлялся в 26,4% случаев, сочетанные формы тромбофилий (генетические и АФС) в 27% (глава 3, п.3.1.).

Из 671 пациентки II основной группы 117 человек получали лечение, начиная с прегравидарного этапа, 554 – только при беременности, по мере обращения.

В качестве противотромботической терапии использовались три группы препаратов: НМГ (клексан, фраксипарин), дезагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты - тромбоасс) и гепариноиды (сулодексид).

Применение препаратов этих групп включено в перечень разрешенных при беременности в реестр лекарственных средств РФ в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и одобрено локальным этическим комитетом.

В зависимости от варианта медикаментозной противотромботической терапии (М) все пациентки были разделены на 3 подгруппы при помощи простой рандомизации методом конвертов:

1М подгруппа (n=223) – пациентки, которым в качестве противотромботической терапии применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ). Из препаратов этой группы использовался клексан в начальной дозе 40 мг/сут. или фраксипарин в стартовой дозе 30 мг/сут. Препараты назначались в непрерывном режиме, доза корректировалась индивидуально, в зависимости от состояния системы гемостаза. 37 человек получали терапию начиная с прегравидарного этапа, 186 человек – только при беременности, по мере обращения.

2М подгруппа (n=235) – пациентки, которым в сочетании с НМГ назначались препараты ацетилсалициловой кислоты, с целью усиления воздействия на первичное звено гемостаза. Из препаратов этой группы применялся тромбоасс в дозе 50 мг/сут. Такую терапию получили 38 человек, начиная с прегравидарного этапа и 197 со 2 триместра беременности.

3М подгруппа (n=213) – пациентки, антикоагулянтная терапия которым проводилась гепариноидами (сулодексид). Терапию начинали с минимальной терапевтической дозы – 500 ЛЕД/сут., в процессе лечения, при необходимости дозу увеличивали до 1000 ЛЕД/сут., с учетом степени выраженности повреждений системы гемостаза. С прегравидарного этапа лечение сулодексидом получали 42 пациентки, со 2 триместра беременности - 171.

Отличительным свойством препаратов из группы гепариноидов является их комплексное воздействие на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, систему фибринолиза в сторону активации, в сочетании с

ангиопротекторным эффектом за счет восстановления нормальной плотности отрицательного электрического заряда эндотелия сосудов [23, 75, 91, 194, 201]. По механизму действия гепариноиды занимают промежуточное положение между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза, действуя на все эти звенья системы гемостаза комплексно, но несколько слабее, чем представители каждой из перечисленных групп препаратов в отдельности [75, 91, 239 240 246].

Показанием к назначению терапии явилось выявление генетической и/или аутоиммунной (АФС) тромбофилии в сочетании с нарушениями в системе гемостаза (ИПК > 1) и реализацией в клинические проявления: тромбозы различной локализации и/или акушерская патология в анамнезе (привычное невынашивание, тяжелые формы плацентарной недостаточности, гестозы, антенатальная гибель плода, отслойка плаценты, преждевременные роды, неудачи ЭКО).

Сравнительная клиническая характеристика подгрупп представлена в таблицах 4.1 и 4.2. При анализе акушерского анамнеза пролеченных пациенток установлено, что основной формой гестационных осложнений являлось привычное невынашивание беременности, которое отмечено у 257 (38,3%) человек всего и по подгруппам 35,4%, 41,3% и 38% соответственно ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.1).

По структуре привычного невынашивания во всех подгруппах приоритетное место занимала регрессирующая беременность (53,2%, 48,5%, 54,3%) и ранний самопроизвольный выкидыш (31,6%, 33%, 33,3%). Поздний самопроизвольный выкидыш отмечался у 40 пациенток (15,2%, 18,6%, 12,3% по подгруппам). Достоверной разницы отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ). У 32 (4,8%) пациенток в анамнезе встречалась антенатальная гибель плода на разных сроках (4,9%, 5,1%, 4,2% по подгруппам), у 34 (5,1%) – отслойка нормально расположенной плаценты (5,8%, 4,7%, 4,7% соответственно). Разница отличий не достоверна ( $p > 0,05$ ).



Сравнительная характеристика акушерского анамнеза в подгруппах  
медикаментозной терапии

Особенности анамнеза	1М подгруппа (n=223) НМГ	2М подгруппа (n=235) НМГ+тромбоасс	3М подгруппа (n=213) сулодексид	всего (n=671)	Уровень значимости отличий (P)
Привычное невынашивание	79 (35,4%)	97(41,3%)	81 (38%)	257 (38,3%)	P > 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:					
Регрессирующая беременность	42 (53,2%)	47 (48,5%)	44 (54,3%)	133 (51,8%)	P > 0,05
Ранний с/в	25 (31,6%)	32 (33%)	27 (33,3%)	84 (32,7%)	
Поздний с/в	12 (15,2%)	18 (18,6%)	10 (12,3%)	40 (15,6%)	
Гестоз	27 (12,1%)	31 (13,2%)	24 (11,3%)	82 (12,2%)	P > 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:					
Гестоз средней тяжести	18 (66,7%)	19 (61,3%)	17 (70,8%)	53 (64,6%)	P > 0,05
Гестоз тяжелый	9 (33,3%)	12 (38,7%)	7 (29,2%)	29 (35,4%)	
Аntenатальная гибель плода	11 (4,9%)	12 (5,1%)	9 (4,2%)	32 (4,8%)	P > 0,05
Отслойка нормально расп. плаценты	13 (5,8%)	11 (4,7%)	10 (4,7%)	34 (5,1)	P > 0,05
Преждевременные роды	16 (7,2%)	18 (7,7%)	17 (8%)	51 (7,6%)	P > 0,05
Первобеременные	31 (13,9%)	25 (10,6%)	32 (15%)	88 (13,1%)	P > 0,05
Бесплодие первичное	32 (14,3%)	29 (12,3%)	26 (12,2%)	86 (12,8%)	P > 0,05
после ЭКО	14 (6,3%)	12 (5,1%)	14 (6,6%)	41 (6,1%)	P > 0,05

В 12,2% случаев (по подгруппа 12,1%, 13,2%, 11,3%, при  $p > 0,05$ ) предыдущие беременности у пациенток осложнялись гестозом, из которых 64,6% приходилось на среднетяжелые формы и 35,4% на тяжелые.

Кроме того, во всех подгруппах зарегистрирован высокий удельный вес первобеременных женщин (7,2%, 7,7%, 8%) и пациенток с первичным бесплодием (14,3%, 12,3%, 12,2%).

У 41 женщины (6,1%) в анамнезе имели место повторные попытки ЭКО без эффекта, по подгруппам 6,3%, 5,1%, 6,6% ( $p > 0,05$ ).

Анализ соматического анамнеза обследуемого контингента показал, что ведущее место среди экстрагенитальной патологии принадлежало заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые встречались приблизительно с одинаковой частотой по подгруппам: 28,3%, 31,2%, 36,4% соответственно ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.2).

Патология почек зарегистрирована по подгруппам в 17%, 15,8% и 18,6% соответственно; желчевыводящих путей в 17,4%, 18,1%, и 16,9%; желудочно-кишечного тракта в 16,3%, 15,3%, 12,1% при недостоверной разнице отличий ( $p > 0,05$ ).

Аутоиммунная патология выявлялась по подгруппам также с одинаковой частотой - в 3,9%, 4,6% и 4,3% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ) и была представлена АИТ и СКВ.

Тромбозы различной локализации в анамнезе встречались у 59 человек (8,8%), по подгруппам 8,5%, 9,1%, 8,9% ( $p > 0,05$ ).

Нарушения микроциркуляции выявлены у 49 женщин (7,3%) и характеризовались частыми головными болями мигренозного характера, без достоверной разницы по подгруппам (6,4%, 7,2%, 8,3%, при  $p > 0,05$ ).

Эффективность и переносимость терапии оценивали по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии: состояния системы гемостаза и характера кровообращения в системе мать-плацента-плод, которые контролировались до начала терапии и через 2 - 3 недели лечения.

Структура сопутствующей экстрагенитальной патологии у  
пролеченных пациенток по подгруппам

Характер патологии	1М подгруппа (n=223) НМГ	2М подгруппа (n=235) НМГ+тромбоасс	3М подгруппа (n=213) сулодексид	Всего (n=671)	Уровень значимости отличий (P)
Заболевания ССС	63 (28,3%)	73 (31,2%)	56 (26,4%)	192 (28,7%)	P > 0,05
Заболевания ЖКТ	36 (16,3%)	29 (12,3%)	32 (15,1%)	97 (14,5%)	
Заболевания гепато-билиарной системы	39 (17,4%)	43 (18,1%)	36 (16,9%)	117 (17,5%)	
Заболевания почек	38 (17%)	37 (15,8%)	40 (18,6%)	115 (17,1%)	
Неспецифические заболевания легких	5 (2,2%)	4 (1,7%)	3 (1,5%)	12 (1,8%)	
Мигрень	14 (6,4%)	17 (7,2%)	18 (8,3%)	49 (7,3%)	
Аутоиммунная патология	9 (3,9%)	11 (4,6%)	9 (4,3%)	29 (4,3%)	
Тромботические осложнения	19 (8,5%)	21 (9,1%)	19 (8,9%)	59 (8,8%)	

Структура и тяжесть гестационных осложнений оценивались на протяжении беременности.

В качестве оценочного теста внутреннего звена гемостаза использовался ИПК, функциональное состояние эндотелия оценивалось по количеству свободных (десквамированных) эндотелиоцитов и агрегационной активности тромбоцитов, контроль за биофизическим профилем плода и состоянием фетоплацентарного комплекса осуществлялся на основании результатов ультразвукового исследования с доплерометрией.

В результате исследования определены достоверные различия в противотромботическом воздействии препаратов различных групп (табл.4.3).

Сравнительная оценка воздействия различных вариантов  
противотромботической терапии на состояние системы гемостаза  
и эндотелия ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	1М подгруппа (n=223) НМГ		2М подгруппа (n=235) НМГ + тромбоасс		3М подгруппа (n=213) сулодексид	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИПК	1,58 ± 0,07	1,25 ± 0,06**	1,74 ± 0,06	1,26 ± 0,05**	1,47 ± 0,08	0,71 ± 0,07**
Тромбоциты	224,48 ±5,11	232,42 ± 6,36	216,27 ± 5,22	256,24 ± 5,53**	226,44 ± 5,97	260,41± 6,56**
Степень агрегации (%)	96,44 ± 1,94	95,58 ± 2,15	97,55 ± 2,22	89,56 ± 2,16*	94,92 ± 2,19	82,07 ± 2,86**
Время агрегации (мин)	6,04 ± 0,22	5,81 ± 0,20	6,10 ± 0,21	6,48 ± 0,20	6,40 ± 0,22	7,07 ± 0,24*
Скорость агрегации (%/мин)	73,98 ± 3,92	70,63 ± 3,14	76,25 ± 3,77	72,58 ± 3,79*	78,65 ± 4,36	58,73 ± 2,23**
Эндотелиоциты (кл/100мкл)	15,3 ± 0,46	14,81± 0,41	15,23 ± 0,44	13,75 ± 0,40	13,92 ± 0,54	7,71 ± 0,29**

Примечание:

\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,001$

На фоне лечения НМГ (1М подгруппа) отмечалось снижение ИПК с  $1,58 \pm 0,07$  до  $1,25 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ), что характеризовало снижение общего свертывающего потенциала за счет внутреннего и фибринолитического звеньев гемостаза.

Количество десквамированных эндотелиоцитов и агрегационная активность тромбоцитов у пациенток этой подгруппы оставались высокими, практически не отличаясь от исходного уровня, что свидетельствовало о выраженной прокоагулянтной активности эндотелия и имело

неблагоприятное прогностическое значение в плане тромбозов микрососудистого русла. Эффективность терапии составила 64%.

При сочетании НМГ с препаратами ацетилсалициловой кислоты (2М подгруппа), помимо снижения ИПК (с  $1,74 \pm 0,06$  до  $1,26 \pm 0,05$  при  $p < 0,001$ ), отмечалось умеренное снижение степени (с  $97,55 \pm 2,22\%$  до  $89,56 \pm 2,16$ , при  $p < 0,05$ ) и скорости (с  $76,25 \pm 3,77$  %/мин до  $72,58 \pm 3,79$  %/мин, при  $p < 0,05$ ) агрегации тромбоцитов, при сохранявшемся высоком прокоагулянтном состоянии эндотелия – количество свободных эндотелиоцитов оставалось высоким ( $13,7 \pm 0,40$  кл/100мкл против  $15,23 \pm 0,44$  кл/100мкл исходно, при  $p > 0,05$ ). Эффективность этого варианта терапии составила 79%.

У пациенток 3М подгруппы, на фоне терапии сулодексидом было достигнуто максимальное снижение ИПК, с  $1,47 \pm 0,08$  до  $0,71 \pm 0,07$  ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, обращало на себя внимание выраженное влияние препарата на функциональное состояние эндотелия: отмечалось значительное снижение количества десквамированных эндотелиоцитов, до  $7,71 \pm 0,29$  кл/100мкл, против  $13,92 \pm 0,54$  кл/100мкл исходно, при  $p < 0,001$  и агрегационной активности тромбоцитов за счет удлинения времени агрегации с  $6,40 \pm 0,22$  мин. до  $7,0 \pm 0,24$  мин ( $p < 0,05$ ), уменьшения скорости (с  $78,65 \pm 4,36$  %/мин до  $58,73 \pm 2,23$  %/мин) и степени (с  $94,92 \pm 2,19\%$  до  $82,07 \pm 2,86\%$ ) агрегации при  $p < 0,001$ . Это обстоятельство свидетельствовало об активации антикоагулянтных свойств эндотелия и характеризовало ангиопротективный эффект препарата. Эффективность терапии сулодексидом составила 88%.

На этапе прегравидарной подготовки на фоне терапии НМГ в течение месяца удалось достичь референтных значений ИПК (менее 1) только у 9 пациенток (24,3%), на фоне терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты - у 16 пациенток (42,1%), на фоне лечения сулодексидом у 26 больных (61,9%) (рис.4.1).

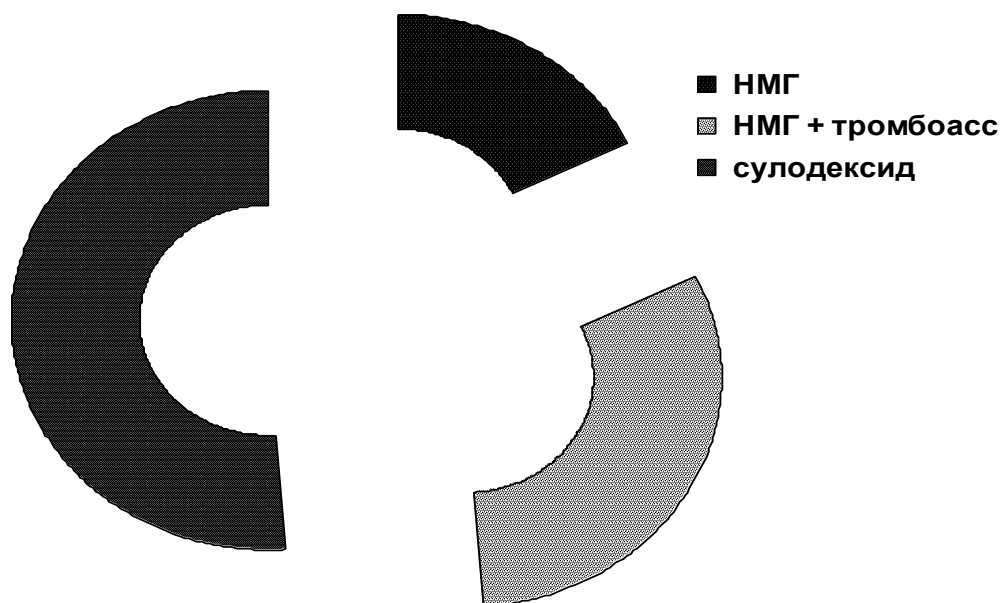


Рисунок 4.1. Сравнительная характеристика эффективности противотромботической терапии (ИПК < 1) на прегравидарном этапе по подгруппам

Во время беременности, на фоне терапии сулодексидом (3М подгруппа), ПН не развилась совсем в 45,7% случаев, против 37,6% во 2М подгруппе (НМГ+тромбоасс), при  $p < 0,05$ , RR 1,4 [1;2,1], OR 1,2 [1;1,5] и 19,8 в 1М подгруппе (НМГ), при  $p < 0,05$ , RR 3,4 [2,1;5,4], OR 2,3 [1,6;3,2] (табл. 4.4).

Компенсированная ПН была зарегистрирована у 41,3% пациенток 3М подгруппы (сулодексид), 32,5% пациенток 2М подгруппы (НМГ+тромбоасс) и 26,7% пациенток 1М подгруппы, при  $p < 0,05$ , RR 3М/2М=2,0 [1;2,3], 3М/1М=1,9 [1,2;3,0]; OR 3М/2М=1,3 [1;1,7], 3М/1М=1,5 [1,1;2,0].

Формирование субкомпенсированных форм ПН отмечались у 12,2% пациенток 3М подгруппы (сулодексид), против 27,4% пациенток 2М подгруппы (НМГ+тромбоасс) и 47,1% пациенток 1М подгруппы (НМГ), при  $p < 0,05$ , RR 3М/2М=0,4 [0,2;0,6], 3М/1М=0,2 [0,1;0,3], OR 3М/2М=0,4 [0,3;0,7]

3М/1М=0,3[0,2;0,4]; декомпенсированных – у 0,8% в 3М подгруппе, 2,5% во 2М подгруппе и 6,4% в 1М подгруппе ( $p < 0,05$ , RR 3М/2М=0,2 [0,0;1,0], 3М/1М=0,1 [0,0;0,6]; RR 3М/2М=0,2 [0,0;1,0], 3М/1М=0,1 [0,0;0,6

Субкомпенсированная форма ПН характеризовалась у пациенток 3М подгруппы (сулодексид) формированием СЗРП I степени в 85,7% случаев, на фоне НМПК IA в 72,2%, НМПК IB в 16,6%, НМПК II в 11,1% и СЗРП II степени у 3 пациенток, из которых в 2 случаях (66,7%) регистрировалось НМПК IA и у 1 пациентки - НМПК II.

У пациенток 1М подгруппы (НМГ) субкомпенсированные формы ПН в 41,4% случаев проявлялись СЗРП II степени, на фоне сочетанного нарушения кровообращения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле (НМПК IB 36,1% и НМПК II 41,7%). СЗРП I степени в этой подгруппе встречался в 58,6%, также с преобладанием сочетанного нарушения кровообращения: НМПК IB – 36,1% и НМПК II – 41,7%. Декомпенсированная ПН на фоне терапии НМГ характеризовалась тяжелой формой НМПК (отсутствие диастолического компонента в артерии пуповины) и формированием в 66,7% СЗРП II и в 33,3% СЗРП III.

При терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) так же, как и по результатам исследования системы гемостаза, получены промежуточные результаты.

Во 2М подгруппе (НМГ+тромбоасс) субкомпенсированная ПН в 79,6% случаев характеризовалась СЗРП I степени практически в равных долях сочетающийся с НМПК IA (51,2%) и НМПК IB и II (48,8%). СЗРП II диагностирован у 20,3% пациенток; в сочетании с НМПК IA у 45,4%; с НМПК IB у 36,4%; с НМПК II у 18,2%. Декомпенсированная ПН у 4 пациенток характеризовалась отсутствием диастолического компонента в артериях пуповины и формированием СЗРП II, у 1 НМПК III и СЗРП III.

Таблица 4.4

Сравнительная характеристика развития осложнений гестации на фоне различной противотромботической терапии у пациенток с тромбофилией

	1М подгруппа (n=186) МГ	2М Подгруппа (n=197) НМГ + тромбоасс	3М подгруппа (n=171) сулодексид
ПН 0	37 (19,8%) *	74 (37,6%)	78 (45,7)***
ПН компенс.	50 (26,7%)	64 (32,5%) **	71 (41,3%) ***
ПН субкомп.	87 (47,1%) *	54 (27,4%)	21 (12,2%)***
<i>В ТОМ ЧИСЛЕ:</i>			
СЗРП I	51 (58,6%) *	43 (79,6)	18 (85,7%) ***
<i>Из них:</i>			
НМПК IA	23 (45,1%)	22 (51,2%)	13 (72,2%) ***
НМПК IB	17 (33,3%)	12 (27,9%) **	3 (16,6%) ***
НМПК II	11 (21,6%)	9 (20,9%) **	2 (11,1%) ***
СЗРП II	36 (41,4%) *	11 (20,3%) **	3 (14,3) ***
<i>Из них:</i>			
НМПК IA	8 (22,2%) *	5 (45,4%)	2 (66,7%) ***
НМПК IB	13 (36,1%)	4 (36,4)	0
НМПК II	15 (41,7%) *	2 (18,2%)	1 (33,3%)
ПН декомп.	12 (6,4%) *	5 (2,5%) **	1 (0,8%) ***
<i>В ТОМ ЧИСЛЕ:</i>			
СЗРП II	8 (66,7%)	4 (80%) **	1 (100%) ***
СЗРП III	4 (33,3)	1 (20%)	0
<i>Из них:</i>			
НМПК III	12 (6,4%) *	5 (2,5%) **	1 (0,8%) ***
Гестоз лег. степ.	31 (16,7%) *	19 (9,6%)	8 (4,6%) ***
Гестоз сред. степ.	26 (14%) *	10 (5,1%)	5 (2,9%) ***
Гестоз тяж. степ	8 (4,3) *	2 (1,01%)	0

Примечание:

\*  $p < 0,05$  при сравнении 1М и 2М подгруппы

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении 2М и 3М подгруппы

\*\*\*  $p < 0,05$  при сравнении 1М и 3М подгруппы



При изучении частоты развития гипертензивных осложнений беременности на фоне терапии препаратами различных групп, были получены следующие результаты:

- гестоз развился в подгруппе НМГ (1М) в 35% случаев, против 15,7% в подгруппе НМГ+тромбоасс (2М) и 7,5% в подгруппе сулодексида (3М), при  $p < 0,05$ ; RR 3М/2М=0,5 [0,2;1,5], 3М/1М=0,2 [0,1;0,4]; OR 3М/2М=0,5 [0,2;1,5], 3М/1М=0,2 [0,1;0,4].

По степени тяжести гестоза отмечалось следующее распределение:

- гестоз тяжелой степени был зарегистрирован в подгруппе НМГ (1М) в 4,3% случаев, в подгруппе НМГ в сочетании с тромбоассом (2М) – в 1,01% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе сулодексида (3М) тяжелых форм гестоза отмечено не было;

- гестоз средней степени тяжести в подгруппе НМГ (1М) встречался в 14% случаев против 5,1% в подгруппе НМГ+тромбоасс (2М) и 2,9% в подгруппе сулодексида (3М), при  $p < 0,05$ ;

- гестоз легкой степени в подгруппе сулодексида также встречался значительно реже по сравнению с другими подгруппами - в 4,6% случаев, против 9,6% в подгруппе НМГ +тромбоасс и 16,7% на фоне монотерапии НМГ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, по воздействию на систему гемостаза монотерапия НМГ оказалась наименее эффективной по сравнению с другими вариантами противотромботической терапии, уступая терапии сулодексидом в 1,7 раза и комбинированной терапии НМГ с препаратами ацетилсалициловой кислоты в 1,6 раза. Такие результаты можно связать с отсутствием воздействия препаратов из группы НМГ на все звенья патогенеза формирования тромбозов.

Предпочтительной оказалась терапия сулодексидом, т.к. являясь патогенетически обоснованной, позволяет существенно снизить удельный вес тяжёлых осложнений гестации [66, 75].

У пациенток с тромбофилией может рассматриваться сочетанная терапия НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты, особенно во время беременности, с учетом воздействия на первичное и коагуляционное звенья гемостаза, однако эффективность этого варианта лечения в 1,5 раза уступает терапии гепариноидами (сулодексид).

Отсутствием эффекта от проводимой противотромботической терапии мы считали сохранение высокого значения ИПК (выше 1) на этапе прегравидарной подготовки и формирование тяжелых форм ПН при беременности.

На фоне лечения НМГ на этапе подготовки к беременности отсутствие эффекта в течение месяца терапии было отмечено в 75,7% случаев (n = 28), на фоне терапии НМГ в сочетании с тромбоассом у 57,9% больных (n = 22), на фоне терапии сулодексидом при той же продолжительности лечения только у 38% (16 пациенток).

Во время беременности отсутствие эффекта от проводимой терапии констатировано у 99 (53,5%) пациенток 1М подгруппы (НМГ), у 59 (29,9%) пациенток 2М подгруппы (НМГ + тромбоасс) и у 22 (13%) пациенток 3М подгруппы (сулодексид).

Этим больным, за исключением пациенток с декомпенсированной формой ПН (n=18), с целью оптимизации клинико-лабораторного эффекта, антикоагулянтная терапия была усилена эфферентными методами детоксикации, с учетом ведущей роли СЭИ в патогенезе тромбофилий.

Декомпенсированная ПН являлась показанием для абдоминального родоразрешения в сроке беременности 26-28 недель (n=13) или для индуцированного позднего выкидыша в сроке менее 26 недель и СЗРП III (n=5).

#### **4.2. Обоснование применения методов эфферентной терапии в комплексном лечении тромбофилии**

Методы эфферентной терапии предлагались 228 пациенткам из II Основной группы, в связи с отсутствием клинико-лабораторного эффекта от проводимой антикоагулянтной терапии. На этапе прегравидарной подготовки такая терапия предлагалась 66 пациенткам, при беременности -

162, во 2 и 3 триместре. От проведения процедур отказались 5 беременных. Таким образом, при беременности в исследовании принимали участие 157 пациенток.

Пациентки, получившие в комплексном лечении тромбофилии эфферентную терапию, составили III основную группу (n=223).

Показанием к назначению эфферентных методов на этапе подготовки к беременности являлся стабильно высокий уровень ИПК (>1) на фоне лечения антикоагулянтами, при беременности – формирование субкомпенсированных форм ПН.

Всем пациенткам на прегравидарном этапе (n=66) мы применяли лечебный среднеобъемный ПА в непрерывно - поточном режиме. Курс терапии включал три сеанса ПА в первую фазу менструального цикла. Эффективность терапии оценивалась до и после курса ПА по динамике ИПК и лейкоцитарных индексов клеточной реактивности (ЛИИ, ИА, ИСЛК), являющихся по нашим данным скрининговыми тестами, характеризующими степень выраженности СЭИ.

Результаты лечения представлены в таблице (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Характеристика влияния ПА на проявления СЭИ и общий коагуляционный потенциал у пациенток с тромбофилией на этапе прегравидарной подготовки (M ± m)

Изучаемые показатели	Плазмаферез (n = 66)	
	до лечения	после лечения
ИПК (усл. ед.)	1,50 ± 0,03	0,67 ± 0,03**
ЛИИ (усл. ед.)	1,46 ± 0,02	1,21 ± 0,07**
ИА (усл. ед.)	2,67 ± 0,16	1,56 ± 0,08**
ИСЛК (усл. ед.)	3,13 ± 0,15	2,07 ± 0,1**

Примечание:

\*\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,001$

Анализ результатов исследования выявил существенное снижение ЛИИ (в среднем с  $1,46 \pm 0,02$  до  $1,21 \pm 0,07$ ), что практически соответствует нормальным значениям, ИА в среднем с  $2,67 \pm 0,16$  до  $1,56 \pm 0,08$  и ИСЛК с  $3,13 \pm 0,15$  до  $2,07 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ , эффективность 67,5%).

Кроме того, отмечено достоверное снижение ИПК в среднем с  $1,50 \pm 0,03$  до  $0,67 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ , эффективность 93,4%), что свидетельствует о выраженном улучшении гемостатического потенциала.

Таким образом, ПА на этапе прегравидарной подготовки позволил существенно уменьшить проявления СЭИ и, как следствие, восстановить коагуляционное равновесие.

Таких результатов на этапе прегравидарной подготовки удалось достичь у 58 пациенток (87,9%), в 8 случаях (12,1%) было зафиксировано отсутствие снижения ИПК ниже референтных значений (рис.4.2.)

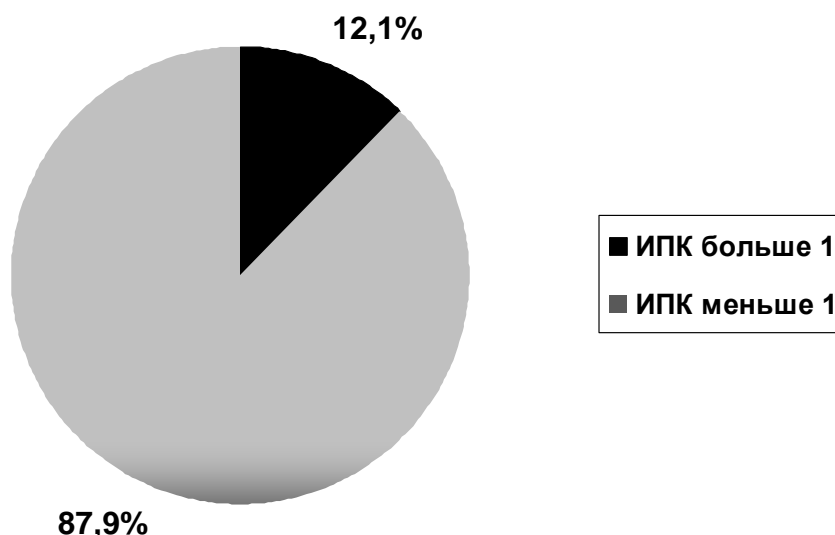


Рисунок 4.2. Результаты применения ПА у пациенток с тромбофилией на прегравидарном этапе

Во время беременности, у пациентов с субкомпенсированной формой ПН в качестве методов эфферентной терапии использовались ПА и КГС.

В зависимости от применяемого метода эфферентной терапии, все пациентки (n=157) были разделены на 2 подгруппы при помощи простой рандомизации методом конвертов:

- подгруппа ПА (n=81) - пациентки в сроке беременности 26 – 32 недели беременности, в комплексе терапии которым использовался ПА;
- подгруппа КГС (n=76) - пациентки в те же сроки беременности, которым проводилось лечение методом КГС.

Характер тромбофилии у пациенток в каждой подгруппе не отличался от такового в группе лечения в целом (табл. 4.6).

Лидирующее место в структуре тромбофилий занимали сочетанные формы (27,6% и по подгруппам 28,4% и 26,3%,) и АФС (25,5% и по подгруппам 25,9% и 25,0%), при отсутствии достоверной разницы отличий ( $p>0,05$ ).

Причем, АФС в основном определялся наличием а/т к  $\beta 2$  ГП1 – 50% (52,4% и 47,4% по подгруппам) и а/т к аннексину V – 27,5% (23,8% и 31,6% по подгруппам) и высоким ИПК ( $> 1$ ) ( $p>0,05$ ).

С невысокой частотой в виде мономутаций встречались м. Лейдена (1,3% и по подгруппам - 1,2% и 1,3%), м. в гене протромбина 20210 (6,2%, 3,9% по подгруппам и в целом 5,1%) и м. в гене ITGB3 (3,7%, 5,3% по подгруппам, 4,5% по группе в целом) -  $p>0,05$ .

Мутация в гене FGB-455 и PAI-1 встречались приблизительно с одинаковой частотой (13,4% и 8,3% соответственно), при отсутствии достоверной разницы по подгруппам ( $p>0,05$ ).

Структура тромбофилии у пациенток, пролеченных эфферентными методами по подгруппам

Форма тромбофилии	1 подгруппа (n=81) ПА	2 подгруппа (n=76) КГС	Всего (n=157)	Уровень значимости отличий (P)
АФС	21 (25,9%)	19 (25,0%)	40 (25,5%)	P > 0,05
а/т к $\beta$ 2ГП1	11 (52,4%)	9 (47,4%)	20 (50,0%)	
а/т к аннексину	5 (23,8%)	6 (31,6%)	11 (27,5%)	
а/т к $\beta$ 2ГП1 + аннексин	2 (9,5%)	2 (10,5%)	4 (10,0%)	
Вторичный	3 (14,3%)	2 (10,5%)	5 (13,3%)	
FGB-455	10 (12,3%)	11 (14,5%)	21 (13,4%)	P > 0,05
гомо	3 (30,0%)	4 (36,4%)	7 (33,39%)	
гетеро	7(70,0%)	7 (63,6%)	14 (66,7%)	
F2-20210	5 (6,2%)	3 (3,9%)	8 (5,1%)	P > 0,05
гомо	1 (20,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	
гетеро	4 (80,0%)	2 (66,7%)	6 (75,0%)	
F5	1 (1,2%)	1 (1,3%)	2 (1,3%)	P > 0,05
гомо	0	0	0	
гетеро	1 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	
Serpine1-PAI-1	7 (8,6%)	6 (7,9%)	13 (8,3%)	P > 0,05
гомо	3 (42,9%)	2 (33,3%)	5 (38,5%)	
гетеро	4 (57,1%)	4 (66,7%)	8 (61,5%)	
ITGB3	3 (3,7%)	4 (5,3%)	7 (4,5%)	P > 0,05
гомо	1 (33,3%)	1 (25,0%)	2 (28,6%)	
гетеро	2 (66,7%)	3 (75,0%)	5 (71,4%)	
MTHFR- C677	11 (13,6%)	12 (15,8%)	23 (14,6%)	P > 0,05
гомо	3 (27,3%)	4 (33,3%)	7 (30,4%)	
гетеро	8 (72,7%)	8 (66,7%)	16 (69,6%)	
Сочетанные формы тромбофилии	23 (28,4%)	20 (26,3%)	43 (27,6%)	P > 0,05

Акушерский анамнез пациенток III основной группы с распределением по подгруппам представлен в таблице (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Структура отягощенного акушерского анамнеза в подгруппах лечения эфферентными методами

Особенности анамнеза	1 подгруппа (n=81) ПА	2 подгруппа (n=76) КГС	Всего (n=157)	Уровень значимости отличий (P)
Привычное невынашивание	30 (37,0%)	27 (35,2%)	57 (36,1%)	P > 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Регрессирующая беременность	15 (51,4%)	14 (52,3%)	30 (51,8%)	
Ранний с/в	9 (29,7%)	8 (31,0%)	17(30,3%)	
Поздний с/в	6 (18,9%)	6 (20,4%)	11 (19,6%)	
Гестоз	11 (13,3%)	11 (14,8%)	22 (14,0%)	P > 0,05
В ТОМ ЧИСЛЕ:				
Гестоз средней тяжести	8 (68,6%)	6 (58,7%)	14 (63,6%)	
Гестоз тяжелый	3, (31,4%)	5 (41,4%)	8 (36,4%)	
Аntenатальная гибель плода	4 (5,1%)	4 (4,9%)	8 (5,0%)	P > 0,05
Отслойка нормально расположенной плаценты	5 (6,7%)	4 (5,8%)	10 (6,3%)	P > 0,05
Преждевременные роды	5 (5,9%)	5 (6,5%)	10 (6,2%)	P > 0,05
Первобеременные	9 (11,7%)	10 (12,5%)	19 (12,1%)	P > 0,05
Бесплодие первичное	13 (15,6%)	11 (13,8%)	23 (14,8%)	P > 0,05
После ЭКО	4 (4,5%)	4 (5,2%)	8 (4,8%)	P > 0,05

В акушерском анамнезе пациенток обеих подгрупп, как и в группе в целом, ведущее место занимало привычное невынашивание беременности

(37,0%, 35,2%, 36,1% соответственно), проявляющееся в основном повторными регрессами (51,4%, 52,3%, 51,8%) и ранними самопроизвольными выкидышами (29,7%, 31,0% и 30,3%).

Несколько реже встречались поздние самопроизвольные выкидыши (18,9%, 20,4% и 19,6%). Разница отличий по подгруппам не была достоверна и соответствовала распределению в группе в целом ( $p>0,05$ ).

Гестоз в анамнезе отмечался у 145% пациенток (по подгруппам – 13,3% и 14,8%), в структуре которого гестоз средней степени тяжести встречался в 63,6% (68,6% и 58,7% по подгруппам), гестоз тяжелой степени в 36,4% (31,4% и 41,4%), при отсутствии достоверной разницы отличий ( $p>0,05$ ).

Репродуктивные потери, характеризующиеся антенатальной гибелью плода на разных сроках и отслойкой нормально расположенной плаценты регистрировались у 5% (в подгруппах 5,1% и 4,9%) и 6,3% (6,7%, 5,8%) пациенток соответственно ( $p>0,05$ ).

Преждевременные роды с рождением живых маловесных детей встречались у 6,2% женщин (5,9% и 6,5% по подгруппам), первичное бесплодие у 14,85% (15,6% и 13,8%).

В 4,8% отмечены неудачи после повторных попыток ЭКО (4,5% и 5,2%).

В 12,1% случаев различные формы тромбофилии были диагностированы у первобеременных женщин (11,7% и 12,5% по подгруппам), имеющих отягощенный по тромбофилии семейный анамнез.

По характеру соматической патологии пациентки обеих подгрупп также были сравнимы и соответствовали распределению частоты встречаемости нозологических форм в группе (табл. 4.8)

Из экстрагенитальной патологии чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (27,4% и 31,4% по подгруппам, 29,4% в группе,  $p >0,05$ ), заболевания ЖКТ (15,4%, 14,1%, 14,7%,  $p >0,05$ ), гепато-билиарной системы (16,8%, 14,6%, 15,8%,  $p >0,05$ ) и почек (19%, 17,3%, 18,5%,  $p >0,05$ ).



Структура экстрагенитальной патологии в подгруппах лечения  
эфферентными методами

Вид соматической патологии	1 подгруппа (n=81) ПА	2 подгруппа (n=76) КГС	Всего (n=157)	Уровень значимости отличий (P)
Заболевания ССС	22 (27,4%)	24 (31,4%)	46 (29,4%)	P > 0,05
Заболевания ЖКТ	12 (15,4%)	11 (14,1%)	23 (14,7%)	
Заболевания гепато-билиарной системы	14 (16,8%)	11 (14,6%)	25 (15,8%)	
Заболевания почек	15 (19%)	13 (17,3%)	28 (18,5%)	
Неспецифические заболевания легких	2 (2,6%)	2 (2,1%)	4 (2,4%)	
Мигрень	6 (7,8%)	6 (8,1%)	12 (7,9%)	
Аутоиммунная патология	4 (4,6%)	4 (5,2%)	8 (4,6%)	
Тромботические осложнения	5 (6,4%)	5 (7,2%)	10 (6,8%)	

Тромбозы различной локализации отмечались у 6,8% пациенток (6,4% и 7,2% по подгруппам,  $p > 0,05$ ), нарушения микроциркуляции в виде мигреней у 6,8% (6,4% и 7,2% по подгруппам,  $p > 0,05$ ).

Сопутствующая аутоиммунная патология выявлялась у 4,6%, по подгруппам – 4,6% и 5,2%,  $p > 0,05$ .

Терапия ПА состояла из одной процедуры, объем удаляемой плазмы составлял 500 – 700 мл, что соответствует среднеобъемному ПА (30 -40% ОЦП). Соотношение удаляемой плазмы и плазмозаменителей составляло 1: 1,5. Плазмозамещение осуществлялось растворами средномолекулярного

гидроксиэтилкрахмала ГЭК 6% (200/0,5; 130/0,4; 130/0,42), учитывая его способность удерживаться в сосудистом русле в течение 3-4 часов при минимальных побочных эффектах на систему гемостаза и функцию почек.

Курс КГС состоял из 2 сеансов с интервалом 1 сутки, с сорбцией не менее 1 ОЦК, с учетом поправки на прирост ОЦК во втором и третьем триместрах беременности [21, 22, 40, 71]. Время проведения процедуры составляло в среднем 60 – 90 минут.

Лабораторная оценка эффективности эфферентной терапии проводилась на основании изучения динамики ИПК, степени выраженности СЭИ на основании косвенного определения МНМ и МСМ по оптической плотности безбелковых экстрактов плазмы и эритроцитов (Тху) при длине волны 254 нм ( $\lambda$  254) и 280 нм ( $\lambda$  280) и разницы между фактической и расчетной осмоляльностью плазмы ( $\Delta$  осмол), а также проявлений эндотелиальной дисфункции на основании количества десквамированных эндотелиоцитов до и после лечения.

Состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод оценивалось на основании доплерометрии.

Критерием клинической эффективности считалась нормализация кровотоков в системе мать-плацента-плод.

Результаты исследования представлены в таблице (табл. 4.9).

При изучении влияния КГС и ПА на степень выраженности СЭИ получены неравнозначные результаты.

После ПА отмечалось достоверное уменьшение концентрации МНМ и МСМ в плазме крови, что соответствовало снижению оптической плотности плазмы при длине волны  $\lambda$  280 нм (с  $0,256 \pm 0,01$  усл. ед. до  $0,223 \pm 0,01$  усл. ед.) и при  $\lambda$  254 нм (с  $0,109 \pm 0,01$  усл. ед. до  $0,08 \pm 0,01$  усл. ед.), при  $p < 0,05$ , тогда как на эритроцитах концентрация низко- и среднемолекулярных пептидов осталась прежней.

Сравнительная оценка влияния различных методов эфферентной терапии на проявления СЭИ и гемостатический потенциал у пациенток с тромбофилией во время беременности

	Подгруппа ПА (n=81)		Подгруппа КГС (n=76)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Оптическая плотность (усл. ед.)				
Тху плазмы (λ 254)	0,109 ± 0,01	0,08 ± 0,01*	0,121±0,01	0,051±0,003**
Тху плазмы (λ 280)	0,256 ± 0,01	0,223 ± 0,01*	0,291±0,01	0,259 ± 0,01*
Тху эритроцит (λ 254)	0,662 ± 0,01	0,678 ± 0,01	0,684±0,01	0,632 ± 0,01**
Тху эритроцит (λ 280)	0,269±0,001	0,271 ± 0,001	0,293±0,003	0,251±0,004**
мосмоль/кг,				
Осмол. Теор.	277,01 ± 0,6	277,9 ± 0,15	276,5 ± 0,56	275,3 ± 0,42*
Осмол. факт	290,32 ± 0,7	283,9 ± 3,88 *	290,7 ± 0,68	283,4 ± 0,71**
Δ осмол	14,72 ± 0,39	12,89±0,33**	14,66 ± 0,42	9,46 ± 0,77**
кл./100 мкл.				
Эндотелиоциты	13,98 ± 0,41	9,82 ± 0,43 **	14,21 ± 0,42	6,22 ± 0,22**
усл. ед.				
ИПК	1,39 ± 0,06	1,20 ± 0,04**	1,57 ± 0,06	0,96 ± 0,05**

Примечание:

\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий при  $p < 0,001$

После КГС было зарегистрировано выраженное снижение МНМ и МСМ как в плазме крови (оптическая плотность плазмы при λ 254 нм снизилась с  $0,121 \pm 0,01$  усл. ед. до  $0,051 \pm 0,003$  усл. ед.,  $p < 0,001$  и при λ 280 нм - с  $0,291 \pm 0,01$  усл. ед. до  $0,259 \pm 0,01$  усл. ед. при  $p < 0,05$ ), так и на эритроцитах (при λ 254 оптическая плотность снизилась с  $0,684 \pm 0,01$  до  $0,632 \pm 0,01$  и при λ 280 с  $0,293 \pm 0,003$  до  $0,251 \pm 0,004$ ,  $p < 0,001$ ).

Кроме того, было выявлено более значимое снижение ИПК после курса КГС – с  $1,57 \pm 0,06$  в среднем до  $0,96 \pm 0,05$  против  $1,39 \pm 0,06$  до  $1,17 \pm 0,04$

после проведения ПА ( $p < 0,001$ ). Уровень ИПК менее 1 был достигнут лишь у 27 (33,7%) пациенток 1 подгруппы (ПА), тогда как во 2 подгруппе (КГС) референтные значения ИПК регистрировались в 42 (55%) случаев после лечения (рис. 4.3)

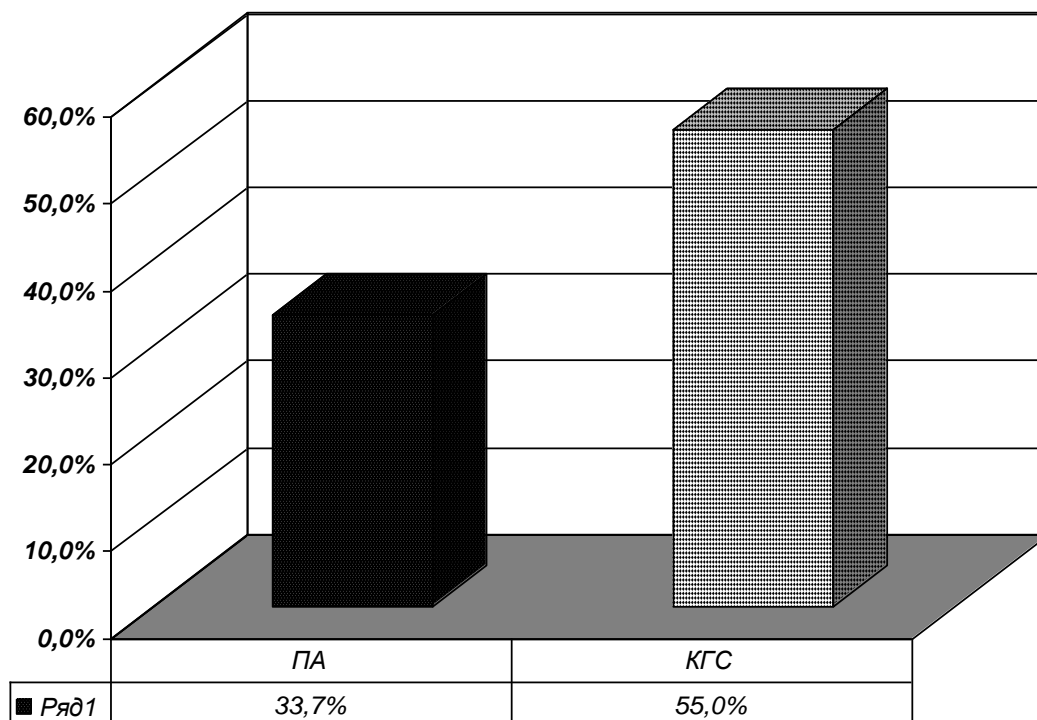


Рисунок 4.3. Сравнительная оценка получения референтных значений ИПК (< 1) после ПА и КГС

В целом, эффективность воздействия ПА на степень выраженности СЭИ и гемостатический потенциал составила 70,8%, КГС – 92,2%.

Таким образом, КГС, по нашим данным, оказывает более существенное влияние на активность СЭИ, не только удаляя токсические продукты обмена из плазмы крови, но и освобождая клеточную мембрану для реализации процессов свертывания крови, что на наш взгляд и приводит к более существенному по сравнению с ПА, снижению ИПК.

Результатом различной эффективности воздействия ПА и КГС на степень выраженности СЭИ и, как следствие, гемостатический потенциал, явилась и неоднородность влияния этих референтных методов на состояние

кровообращения в системе мать-плацента-плод, оценённого методом доплерометрии (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Сравнительная оценка влияния ПА и КГС на состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод

Состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод	Подгруппа ПА (n=81)		Подгруппа КГС (n=76)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Норма	0	53 (61,6%)	0	68 (76,4%)*
НМПК IA	36 (44,4%)	21 (24,4%)	3 (44,7%)	13 (14,6%)*
НМПК IB	25 (30,9%)	5 (5,8%)	23 (30,3%)	3 (3,4%)*
НМПК II	20 (24,7%)	7 (8,2%)	19 (25,0%)	5 (5,6%)*

Примечание:

\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,05$

После проведения КГС произошла нормализация кровотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле в 76,4% случаев, тогда, как после применения ПА только в 61,6% ( $p < 0,05$ ).

Отношение шансов (RR) достижения нормального состояния системы кровообращения при использовании КГС по сравнению с использованием ПА составляет 4,5 при доверительном интервале  $1,9 < 4,5 < 10,7$ . Относительный риск (OR) соответственно составляет  $1,15 < 1,37 < 1,63$

ПН с НМПК IA степени после КГС сохранялась у 14,6% пациенток, против 24,4% после ПА ( $p < 0,05$ ).

НМПК IB и II степени после применения ПА и КГС значимых различий не имели: после ПА НМПК IB сохранялось у 5,8% пациенток, после КГС у 3,4%, НМПК II после ПА регистрировалось у 8,1% пациенток, после КГС – у 5,6% ( $p > 0,05$ ).

Расчет эффективности применения различных методов эфферентной терапии выявил следующие результаты: эффективность лечения ПА составляет 67%, КГС 78%.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать заключение, что методы эфферентной терапии должны включаться в комплекс лечения пациенток с тромбофилией, т.к. оказывают патогенетически значимое воздействие на СЭИ, играющий ключевую роль в развитии тромбогенных осложнений гестации.

Предпочтительным, однако, у этого контингента больных во время беременности является метод КГС, т.к. обеспечивая эффективную детоксикацию, возвращает антикоагулянтные свойства эндотелию, что приводит к снижению общего коагуляционного потенциала и улучшает кровообращение в маточно-плацентарно-плодовом русле.

Кроме того, при проведении КГС не требуется выведения плазмы крови и последующего плазмозамещения, что немаловажно во время беременности осложненной тромбофилией.

#### **4.3. Клиническая оценка эффективности различных вариантов комплексной терапии тромбофилии с учетом рациональной прегравидарной подготовки**

С целью оценки эффективности комплексной терапии тромбофилии, начиная с прегравидарного этапа, мы проанализировали течение и исходы беременности у всех пролеченных больных (II основная группа, n=671), из которых 117 человек получали лечение, начиная с прегравидарного этапа, 554 – только при беременности, по мере обращения (п.4.1.).

Обращает на себя внимание, что у пациенток, получивших прегравидарную подготовку с эффектом (ИПК < 1) беременность протекала более гладко, по сравнению с пациентками, вступившими в беременность при ИПК > 1, что привело к более благоприятным исходам (табл.4.11).

Достоверно реже в группе проведения прегравидарной подготовки регистрировалась угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями и/или ретрохориальной гематомой - 31,2% против 71% без подготовки (p<0,001), формирование субкомпенсированных форм ПН (15,4% против 25,4%, при p<0,05). RR 2,3<5,3<11,6; OR 1,71<2,24<2,94

Сравнительная оценка исходов беременности у пациенток с  
тромбофилией с учетом проведения прегравидарной подготовки

(n = 671)

	Прегравидарная подготовка + (n=117)	Прегравидарная подготовка – (n=554)
Течение беременности		
Угроза прерывания	37 (31,2%)	393 (71%)**
Субкомпенсированная ПН	18 (15,4%)	143 (25,4%)*
Исходы беременности		
Роды срочные (37-40 нед)	92 (78,6%)	189 (34,2%)**
Роды преждеврем. (34-36 нед.)	12 (10,1%)	142 (25,7%)**
Роды ранние (28-33 нед)	5 (4,5%)	47 (8,4%)*
Роды сверхранные (22-27 нед.)	0	23 (4,1%)**
Поздний с/в (13-21 нед.)	1 (1,1%)	16 (2,8%)*
Ранний с/в (до 12 нед.)	3 (2,3%)	51 (9,2%)*
Регресс	4 (3,4%)	86(15,6%)**

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий достоверна при  $p < 0,001$

По исходам беременности ранний самопроизвольный выкидыш у пациенток после проведения прегравидарной подготовки встречался в 2,3% случаев, против 9,2% без таковой ( $p < 0,05$ ), регрессирующая беременность в 3,4% против 15,6% ( $p < 0,001$ ), поздний самопроизвольный выкидыш в 1,1% против 2,8% ( $p < 0,05$ ).

Что касается сроков родоразрешения, то после проведения прегравидарной подготовки доносили беременность до доношенного срока 78,6% пациенток, тогда как без подготовки срочные роды зарегистрированы только в 34,2% случаев ( $p < 0,001$ ). Значительно реже в группе проведения прегравидарной подготовки встречались преждевременные роды (10,1% против 25,7% при  $p < 0,001$ ) и ранние, в сроке 28 – 33 недели беременности (4,5% против 8,4%, при  $p < 0,05$ ).

Сверхранных родов после проведения прегравидарной подготовки отмечено не было, при отсутствии ее роды в сроках 22 – 27 недель беременности произошли в 4,1% случаев.

В целом, с учетом исходов беременности, эффективность проведения прегравидарной подготовки у пациенток с тромбофилией, направленной на улучшение общего коагуляционного потенциала (ИПК < 1), составила 72,6%.

Анализируя исходы беременности у пациенток с тромбофилией после применения различных эфферентных методик, отмечено существенное преимущество КГС перед ПА (табл. 4.12)

Таблица 4.12

Сравнительная эффективность эфферентных методов лечения по исходам беременности (n = 157)

	Подгруппа ПА (n=81)	Подгруппа КГС (n=76)
Роды срочные	23 (28,4%)	41 (53,9%)**
Роды преждевременные	41 (50,6%)	24 (31,6%)*
Роды ранние	15 (18,5%)	11 (14,5%)
Роды сверхранные	2 (2,5%)	0

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий достоверна при  $p < 0,001$

Сроки родоразрешения после применения метода КГС сместились в сторону увеличения количества срочных родов (53,9%), при значимом снижении удельного веса преждевременных родов (31,6%). RR срочных родов после применения метода КГС в сравнении с ПА составляет  $1,5 < 3 < 5,7$ , преждевременных родов  $0,2 < 0,3 < 0,7$ . OR  $1,27 < 1,90 < 2,84$ .

После проведения ПА отмечалась противоположная тенденция: среди всех родоразрешенных, удельный вес срочных родов составлял 28,4% ( $p < 0,001$ ), преждевременных – 50,6% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, среди пациенток, пролеченных методом КГС, не было ни одного случая сверхранных родов,



тогда, как после проведения ПА 2 пациентки (2,5%) были родоразрешены в сроке 25 – 27 недель беременности в связи с прогрессированием ПН.

Результаты, полученные при анализе исходов беременности у пациенток с субкомпенсированной формой ПН после применения различных сочетаний медикаментозной и эфферентной терапии, представлены в таблице (табл. 4.13).

Обращает на себя внимание, что во всех подгруппах антикоагулянтной терапии чувствительность метода КГС значительно превосходит чувствительность ПА.

В 1М подгруппе (НМГ), после применения КГС беременность доносили до срока родов 40,4 % пациенток, что в 1,9 раз больше, чем с применением ПА (20,6%); во 2М подгруппе (НМГ + тромбоасс) – зарегистрировано 53,2% срочных родов после применения КГС, по сравнению с 21,9% после применения ПА (в 2,4 раза больше); в 3М подгруппе (сулодексид) отмечен самый высокий процент срочного родоразрешения в сочетании с КГС – 69,6% , в 1,6 раза больше, чем с применением ПА (44%).

Число преждевременных и ранних родов во всех 3 подгруппах после применения КГС, был значительно ниже, чем в группе лечения ПА (46,1% против 69,1%), при полном отсутствии сверхранных родов.

В 1М и 2М подгруппе (НМГ и НМГ + тромбоасс) в сочетании с ПА в 3,2% и в 3,6% случаев соответственно отмечены сверхранные роды в сроки 25 – 27 недель беременности.

Исходы беременности у пациенток с тромбофилией после применения различных методов медикаментозной и эфферентной терапии

(n = 157)

Вид терапии	Подгруппа ПА (n=81)		Подгруппа КГС (n=76)	
	абс.	%	абс.	%
НМГ	29	36	27	35,8
Исходы:				
Роды срочные	6	20,6	11	40,4
Роды преждеврем.	15	51,4	11	40,4
Роды ранние	7	24,0	5	18,4
Роды сверхранные	1	3,4	0	0,0
НМГ + тромбоасс	27	33,9	26	34,6
Исходы:				
Роды срочные	6	21,9	14	53,2
Роды преждеврем.	14	51,0	9	34,2
Роды ранние	6	21,9	3	11,4
Роды сверхранные	1	3,6	0	0
Сулодексид	25	30,9	23	29,6
Исходы:				
Роды срочные	11	44,0	16	69,6
Роды преждеврем.	12	48,0	6	26,1
Роды ранние	2	8,0	1	4,3
Роды сверхранные	0	0,0	0	0

Примечание:

\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий до и после лечения достоверна при  $p < 0,001$

Наименьшее количество недоношенных беременностей зарегистрировано на фоне терапии сулодексидом в сочетании с КГС – 31,1%, против 55,4%, на фоне лечения сулодексидом и ПА

На фоне лечения НМГ и КГС удельный вес недоношенных беременностей составил 58,8% против 75,4% с применением НМГ и ПА.

На фоне комбинированной антикоагулянтной терапии НМГ и

препаратами ацетилсалициловой кислоты с применением КГС беременность закончилась рождением недоношенных детей у 45,6%, тогда, как с применение ПА у 72,9%.

Таким образом, резюмируя результаты лечения пациенток акушерского профиля с наличием генетических и/или приобретенных тромбофилий, можно сделать следующие выводы:

- 1) этой категории больных показано проведение прегравидарной подготовки, направленной на стабилизацию коагуляционного потенциала, что позволяет существенно снизить репродуктивные потери и тяжелые осложнения гестации. Препаратами выбора являются гепариноиды, с учетом их комплексного воздействия на различные звенья системы гемостаза и сочетание терапии гепариноидами с эфферентными методами, позволяющими существенно уменьшить степень выраженности СЭИ, что обуславливает их патогенетическое воздействие. Зачатие должно допускаться при величине ИПК  $< 1$ ;
- 2) при осложненном течении беременности (формирование субкомпенсированных форм ПН) методом выбора является терапия сулодексидом в сочетании с КГС, т.к. обладая высокой эффективностью воздействия на основные звенья патогенеза формирования тромбозов у таких пациентов, эта терапия значительно улучшает функционирование фетоплацентарного комплекса, что в свою очередь приводит к увеличению благоприятных перинатальных исходов.

## **ГЛАВА 5. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

Целью настоящего раздела исследования стало выявление основных гистологических признаков формирования ПН у беременных с тромбофилией, а также установление степени реабилитации плацентарных структур у пациенток, доносивших беременность в условиях применения комплексной терапии при наличии или отсутствии прегравидарной подготовки.

### **5.1. Морфологическая оценка состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток с тромбофилией**

В основе морфологической оценки эффективности предложенных способов коррекции тромбофилических состояний у пациенток лежало изучение фетоплацентарного комплекса.

Материалом для исследования послужил 671 послед (II основная Г группа), из которых 117 последов от пациенток с тромбофилией, получивших ее коррекцию с прегравидарного этапа (1Г подгруппа) и 554 от пациенток, не получавших прегравидарную подготовку (2Г подгруппа). В 157 случаях во время беременности пациенткам в комплексной терапии тромбофилии применялись эфферентные методы детоксикации – ПА (подгруппа ПА, n=81) и КГС (подгруппа КГС, n=76), в связи с клинико-лабораторными проявлениями ПН.

В качестве контроля были обследованы 25 плацент от пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная Г группа).

Последы в группе контроля не имели существенных отличий от «стандартных» параметров последов женщин с физиологическим течением беременности.

Материал последов в указанных группах был разнородным по срокам гестации (табл.5.1).

Срок гестации к исходу беременности у пациенток с тромбофилией с учетом проведения прегравидарной подготовки

Срок гестации (нед.)	Группы					
	1Г подгруппа прегравид. подгот. + (n=117)		2Г подгруппа прегравид. подгот. - (n=554)		Эфферентные методы (n=157)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
37-40 (роды срочные)	92	78,6	189	34,2*	64	40,7
34-36 (роды преждевременные)	12	10,1	142	25,7*	65	41,4
28-33 (роды ранние)	5	4,5	47	8,4	26	16,6
22-27 (роды сверхранние)	0	0	23	4,1	2	1,3
13-21 (поздний с/в)	1	1,1	16	2,8	-	-
До 12 (ранний с/в)	3	2,3	51	9,2**	-	-
Регресс берем.	4	3,4	86	15,6**	-	-

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий достоверна при  $p < 0,001$

Как видно из таблицы, практически 3/4 последов 1Г подгруппы (прегравидарная подготовка+) по срокам гестации соответствовали доношенной беременности. Во 2Г подгруппе (прегравидарная подготовка - ) подобных встретилось лишь около 1/3 (34,2%).

Значительные отличия имелись по удельному весу последов как в сроке преждевременных родов (1Г подгруппа - 10,1%, 2Г подгруппа - 25,7%), так и по потерям продуктов зачатия в ранние сроки беременности.

Учитывая тот факт, что строение плаценты четко детерминировано и характеризуется морфофункциональными показателями в каждую неделю беременности, внутри каждой из подгрупп плацент описание осуществлялось

в нашей работе в соответствии с конкретными временными сроками с учетом исходов беременности: 10-13, 20-27, 28-33 и 38-40 недель.

Последы изучались при помощи микроскопического описания и органометрии, а так же гистологии и гистостереоморфометрии [99].

### **5.1.1. Морфофункциональная характеристика плацент от беременностей, прервавшихся в ранние сроки у женщин с тромбофилией**

Осуществлено обзорное макроскопическое и гистологическое исследование 72 плацент пациенток с тромбофилией (1Г подгруппа - 14, 2Г подгруппа - 58). Из них – 55 плацент в сроки гестации 10–13 недель и 17 плацент – в сроки гестации от 20 до 28 недель.

Обратим внимание на тот факт, что потерь продуктов зачатия на ранних этапах беременности в 1Г подгруппе практически не было. Поэтому описание патологических процессов в плацентах проводилось, в основном, по последам 2Г подгруппы, у женщин, которые не только не прошли прегравидарную коррекцию тромбофилии, но и в ряде случаев не успели получить соответствующее комплексное лечение в связи со скорым прерыванием беременности.

В гистологической картине плацент выкидышей на раннем этапе беременности (10-22 недель) преобладали признаки несоответствия структурной организации ворсинчатого хориона сроку гестации. Задержка дифференцировки ворсин сопровождалась превалированием эмбриональных и незрелых промежуточных ворсин с однорядным эпителием. В сформированных опорных ворсинах отмечалась гипоплазия сосудов с ранним развитием облитерирующей ангиопатии.

В свою очередь, повреждение магистральных плодовых сосудов приводило к задержке развития капиллярной сети ворсин и аутохонному ангиогенезу с формированием признаков раннего фиброза и склероза стромы ворсин.

Описанная патология носила распространенный характер. Наряду с этим в интактных зонах отмечались гиперпластические процессы,

закрывающиеся в пролиферации периферического цитотрофобласта, очаговом ускоренном созревании ворсин с активацией ангиогенеза.

Незавершенность структурной организации межворсинчатого пространства сопровождалась его обширным гемостазом и тромбозом как в субхориальной зоне, так и в пребазальной части плацент.

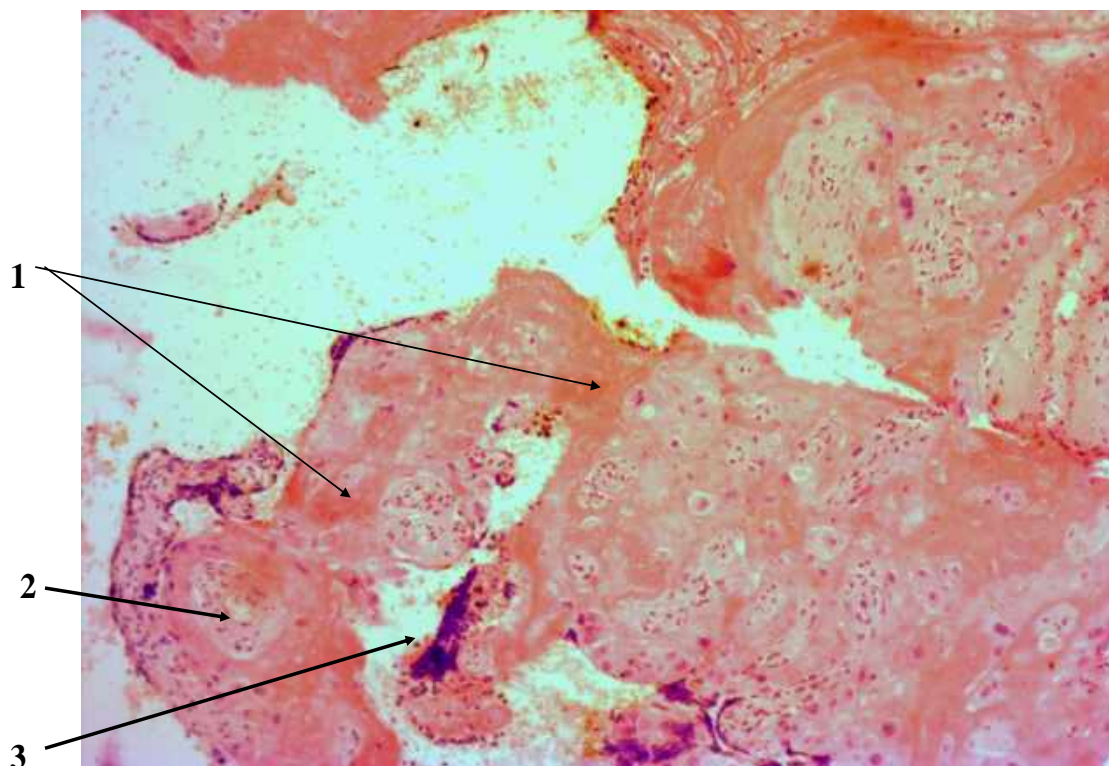
Формированию зон инфарктирования сопутствовало обильное перифокальное отложение фибрина и фибриноидных масс. Ворсины, вовлеченные в процесс инфарктирования, подвергались фибриноидной и гидropической дегенерации; в ряде участков отмечался гиалиноз стромы ворсин.

Наблюдалась общая активация процессов дегенерации ворсин: стромальные каналы теряли архитектонику и структурную целостность. Клеточный состав стромы ворсин был очень лабилен – от гиперплазии фибробластов до гипоплазии клеток и лимфоидно-плазматической инфильтрации.

В базальной пластинке плаценты отмечалась интенсивная гиперплазия интерстициального цитотрофобласта. Устья спиральных артерий не претерпевали гестационной перестройки, в норме, начинающейся с 4–6 недель гестации.

В части сосудов отмечались признаки тромбоза. Обширные гематомы в базальной пластинке во всех полях зрения имели связь с пребазальным межворсинчатым пространством.

Были выявлены обширные зоны лизиса децидуальных клеток и соединительно-тканной стромы базальной пластинки плаценты на фоне диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрации (рис. 5.1.).



- 1 – обширные поля фибриноидного некроза**
- 2 – устья сосудов без признаков гестационной перестройки**
- 3 – острые гематомы в пребазальном ворсинчатом слое**

Рисунок 5.1. Хорреальная ткань репродуктивных потерь I триместра беременности (x 50)

Таким образом, отсутствие эффективной коррекции тромбофилии на прегравидарном этапе обусловило развитие морфологического субстрата первичной ПН (в абсолютной форме) с манифестным проявлением двух основных синдромов – ранней патологической незрелости дифференцировки ворсин, включающей дисхроноз ангиогенеза, и ДВС-синдромом, характеризующимся распространенными реологическими нарушениями по типу стаза и тромбоза в формирующемся межворсинчатом пространстве. Развитие дегенеративно-дистрофических изменений захватывало все структурные компоненты плацент – хориальную пластинку, ворсинчатую часть, децидуальную ткань. Указанные процессы сопровождалась недостаточностью и неадекватностью компенсаторных реакций.



Плаценты от поздних выкидышей в сроках гестации от 20 до 28 недель беременности в целом также характеризовались гемодинамическими расстройствами. Однако отмеченные расстройства не носили такого острого и распространенного характера, как в плацентах более ранних сроков. Хотя плаценты указанной группы вступили в стадию фетализации, тем не менее они значительно отставали в своем развитии от гестационного срока и имели характерные признаки вариантов патологической незрелости (в соответствии с классификацией А.П. Милованова).

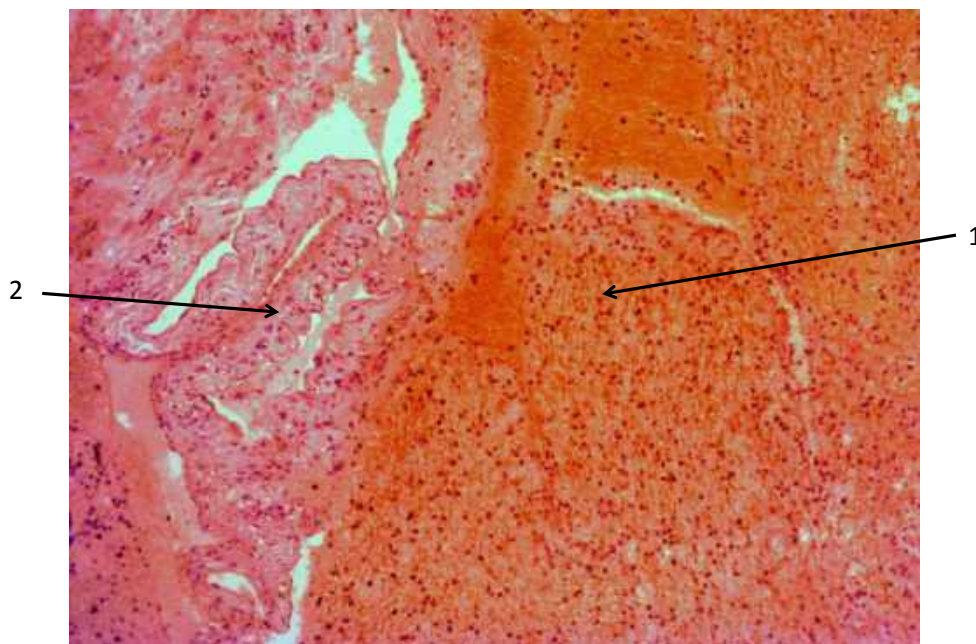
В плацентах в сроке гестации 26–27 недель преобладали ворсины промежуточного типа с незрелой стромой, асинхронным ангиогенезом, общим синдромом гипоплазии сосудистого русла. В стволовых ворсинах с незрелой стромой отмечались признаки ангиопатии. На отдельных участках просвет сосудов был полностью облитерирован. На уровне терминальных ворсин были выражены признаки гиповолемии капиллярного русла, сопровождающиеся формированием красных тромбов, а также признаки эндотелиоза в виде разрыхления и десквамации клеток эндотелия в просвет сосудов.

Морфофункциональная недостаточность плодового кровообращения на уровне сосудистого русла ворсин сочеталась с недостаточностью материнского кровотока в межворсинчатом пространстве.

Этот процесс был обусловлен рядом морфологических изменений. С одной стороны, имела место компенсаторная гиперплазия стромы ворсин за счет разрастания их незрелых промежуточных компонентов. С другой стороны, сужение межворсинчатого пространства было обусловлено значительными полями инфарктов и отложениями межворсинчатого фибриноида.

Процесс сопровождался дискоординацией материнского кровотока в виде стазов в субхориальном и пребазальном пространстве и очагами ишемии. Гематомы, тромбоз и геморрагические кисты составляли до 1/3 объема межворсинчатого пространства (рис. 5.2.).

Нарушение материнской и плодовой гемодинамики сопровождалось дегенеративно-дистрофическими изменениями хориального эпителия. В строме ворсин отмечался очаговый гиалиноз, фибриноидная дегенерация и фиброз. Резорбционные ворсины отличались незрелостью стромы и структуры капилляров. Гестационная трансформация спиральных артерий в плацентах также отставала от срока беременности.



**1 - тромб**

**2 – гиперплазия интерстициального цитотрофбласта**

Рисунок 5.2. Плацента репродуктивных потерь II триместра беременности при тромбофилии (x 50)

Более чем в 40% ворсин были выявлены воспалительные изменения в хориальной и базальной пластинках в виде очаговой лимфоидной инфильтрации. В строме ряда ворсин определялся виллузит с разнообразными морфологическими изменениями в зависимости от вирусной или бактериальной природы инфекционного агента. Морфологические признаки, типичные для определенных возбудителей, ассоциированных в

TORCH-комплекс, обнаруживались только при наличии «свежих» очагов воспаления.

Таким образом, изученная группа плацент у женщин с тромбофилией, вступивших в беременность и не получивших прегравидарной подготовки, характеризовалась морфологическими признаками пролонгированной формы первичной ПН.

Наряду с такими наиболее типичными синдромами, выявленными в ранние сроки, как патологическая незрелость ворсин и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в виде хронической недостаточности материнского и плодового кровообращения с редукцией кровеносного русла, отмечалось наличие компенсаторно-приспособительных реакций, которые обуславливали пролонгацию беременности до настоящего этапа.

Однако неадекватная по степени выраженности компенсаторная гиперплазия патологически незрелых ворсин способствовала сужению межворсинчатого пространства, что усугубляло недостаточность материнского кровотока.

Сохраняющиеся проявления выраженных дегенеративно-дистрофические изменений, среди которых доминировали очаговое хроническое инфарктирование, накопление фибриноидных масс, гидropическая или перемежающаяся фиброзная и фибриноидная деградация стромы ворсин, способствовали декомпенсации материнского кровообращения.

### **5.1.2. Сравнительная морфофункциональная характеристика плацент при доношенной беременности у пациенток с прегравидарной коррекцией тромбофилии и без таковой**

В предыдущем разделе материал исследования был представлен в основном плацентами одной подгруппы (2Г – 95,6% от общего числа прерванных беременностей) и был однородным по исходным условиям: пациентки не получали прегравидарной коррекции тромбофилии, либо она оказалась неэффективной в условиях рано прервавшейся беременности.

Материал данного раздела имел принципиальные отличия. Во-первых, он был представлен последами двух подгрупп, причем в каждой из подгрупп их удельный вес давал значительный процент от общего числа (1Г подгруппа – 86 из 117: 78,6%, 2Г подгруппа – 192 из 554: 34,2%).

Во-вторых, исход беременностей в той и другой группах был одинаково успешным – роды живыми детьми.

Можно связать указанный факт с тем, что женщины обеих групп на протяжении беременности получили в полном объеме комплексную терапию тромбофилии.

Принимая во внимание положительные исходы беременности во всех случаях, можно допустить, что на макроскопическом и тканевом уровнях плаценты должны представлять достаточно сходный материал. Поэтому для выявления более детальных отличий, которые предположительно могли отразить влияние прегравидарной подготовки, помимо макроскопического исследования и обзорной гистологии, нами был применен метод стереоморфометрии, который позволяет объективизировать количественные показатели тканевых структур плацент.

Для стереоморфометрического исследования из обеих подгрупп методом слепого набора была отобрана каждая пятая плацента (1Г подгруппа, с прегравидарной подготовкой, – 16; 2Г подгруппа, без таковой, – 36).

Результаты макроскопического исследования последов с органомерическими параметрами приведены в таблице 5.2.

Как следует из таблицы, органомерические показатели плацент 1Г и 2Г подгрупп практически не отличались от таковых у плацент при физиологическом течении беременности. Однако при макроскопической оценке соответствующих компонентов последа были выявлены аномалии в способах прикрепления пуповины и аномалии формы плаценты в различном численном соотношении в группах.

В подгруппе у женщин, не получивших прегравидарную коррекцию тромбофилии (2Г), blastopatii с отсроченным эффектом в виде аномалий отхождения пуповины составили 21,4%.

В 1Г подгруппе данный показатель был значительно меньше (9,4%), при достоверной разнице отличий ( $p < 0,05$ ). К аномалиям последа относились плаценты с ободком *pl.marginata* и плацента, окруженная валиком *pl.circumvallata*: во 2Г подгруппе – 31,72%, в 1Г подгруппе – 11,6% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5.2

Органометрические показатели плацент при доношенной беременности у пациенток с тромбофилией

Показатель	1Г подгруппа (прегравидарная подготовка +) n=86	2Г подгруппа (прегравидарная подготовка -) n=192	Контрольная Г группа n=25
Масса (г)	438,2± 12,02	458,44 ± 11,12	446,1± 13,6
Размер (см)	22x20x2,5	21x22x3	20x20x3
Объем (мл)	420,7 ± 2,03	424,06 ± 2,18	418,1± 4,6
Пуповина – центр (норма)	78 (90,6%)	151(78,6%)*	25 (100%)
Аномалии пуповины	8 (9,4%)	41 (21,4%)*	-
Аномалии формы плаценты	10 (11,6%)	61 (31,7%)*	-

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

При гистологическом исследовании взятых образцов тканей из участков по периферии плаценты из участков, имеющих вид валиков или ободков, были выявлены некротизированные ворсины и децидуальная ткань, пропитанные фибрином с признаками гиалиноза.

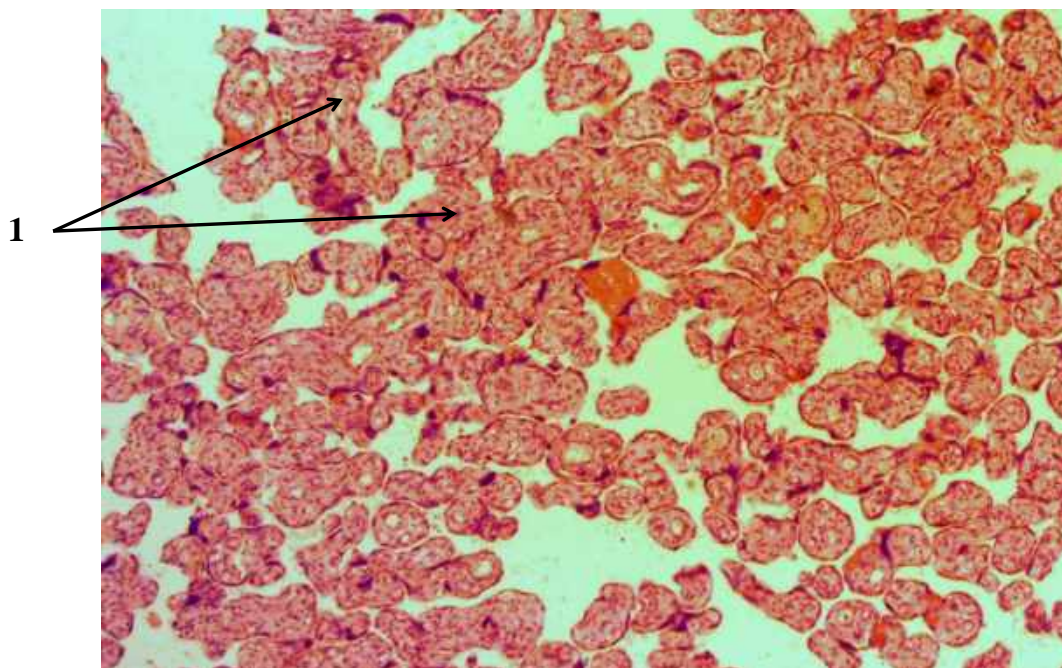
В современной плацентологии их рассматривают как результат отслойки и скручивания краевых участков плаценты в результате частичной отслойки при угрозе прерывания беременности в ранние сроки гестации [4, 26, 56].

Указанная частота выявленных аномалий согласуется с имевшей место частотой угрозы прерывания по подгруппам (2Г подгруппа – 71%, 1Г подгруппа – 31%,  $p < 0,05$ ).

Обзорная микроскопия гистологических срезов 82 плацент 1Г подгруппы не выявила существенных различий с плацентами группы контроля в 78 случаях. Во 2Г подгруппе по обзорной микроскопии из 192 плацент отличий не было выявлено в 147 последах. Таким образом, в процентном отношении показатели 1Г подгруппы к контролю составили 95%, а 2Г подгруппы к контролю – 76%.

Выявленные в большинстве плацент 1Г и 2Г подгрупп, приближенных по строению к физиологическим, признаки избыточного накопления межворсинчатого фибриноида и наличие в них участков афункциональных зон, представленных ворсинами в состоянии конглоутинации свидетельствовали об очаговом характере патологии.

В целом указанные процессы не вызывали существенных изменений в гемодинамике на уровне материнского русла кровообращения. Здесь мы также не отметили признаков нарушений дифференцировки ворсин и, что не менее важно, нарушений в гестационной трансформации спиральных артерий. Компенсаторно-пролиферативные реакции со стороны сосудов терминальных ворсин и степень выраженности синцитио-капиллярных мембран соответствовали сроку гестации. Инволютивные изменения в ворсинах носили очаговый характер. Воспалительная инфильтрация структур плодных оболочек и децидуальной пластинки практически отсутствовала. В целом морфологическая картина соответствовала аналогичной в плацентах при физиологическом течении беременности (рис. 5.3).



**По строению приближена к физиологической: очаговый характер патологии плаценты**

**1 – очаги афункциональных зон представленные конглоutinированными ворсинами**

Рисунок 5.3. Плацента от доношенной беременности при тромбофилии, с учетом комплексной терапии с прегравидарного этапа (x50)

В оставшихся 4 плацентах 1Г подгруппы (5%) и 45 – 2Г подгруппы (24%) изменения укладывались в картину диссоциированного созревания ворсин как в один из вариантов нарушения созревания плацентарной ткани. Указанный тип плацент характеризовался следующими изменениями. Наряду с нормально сформированными ворсинами с неизменной стромой, хорошо развитой сетью капилляров, типичных для плацент при доношенной беременности, встречались зоны промежуточных незрелых ворсин. Последние характеризовались малочисленными капиллярами, которые располагались в центре ворсины. Они имели узкий просвет и содержали единичные эритроциты.

В литературе имеются указания, что этот вид патологии ворсинчатого дерева обусловлен частичной задержкой формирования некоторых

катиledoнов плаценты в течение 1- II и начале III триместра беременности [4, 26, 55].

В целом мозаичность встречавшихся изменений была обусловлена сочетанием описанных зон патологически сформированных ворсин и наличием значительного количества полей мелких, хорошо васкуляризированных терминальных ворсин с признаками гиперплазии сосудистых элементов.

Следует указать, что по ходу течения беременности у пациенток с описанным типом изменений в плаценте было зарегистрировано формирование субкомпенсированной формы ПН, в связи, с чем в комплекс медикаментозной терапии были добавлены эфферентные методы лечения ПА и КГС.

Использование гистостереоморфометрических методов исследования позволило дать сравнительную количественную морфофункциональную характеристику структурных элементов плацент от доношенной беременности, отражающих состояние материнско-плодового кровообращения после проведения комплексного лечения тромбофилии (табл. 5.3).

Из данных таблицы следует, что в обеих подгруппах показатели общего сосудистого русла всех ворсин составили соответственно  $11,88 \pm 0,21$  и  $10,22 \pm 0,12$ , что отражает общую направленность сосудистых реакций изученных плацент к аналогичному показателю плацент клинически здоровых родильниц ( $12,08 \pm 0,31$ ).

Если в плацентах пациенток, получивших прегравидарную коррекцию тромбофилии, этот показатель демонстрирует незначительное отставание, то в группе плацент без корректировки он более снижен. Однако сочетание адекватных компенсаторных сосудистых реакций со стороны терминальных ворсин в 1/3 плацент 2Г подгруппы с признаками гиповаскуляризации на фоне диссоциированного созревания ворсин в целом нивелирует эти отклонения.



Стереоморфометрические параметры плацент при срочных родах пациенток, получивших лечение тромбофилии во время беременности

Показатель	Контрольная Г группа (n=25)	1Г подгруппа (прегравид. подгот. +) n=16	2Г подгруппа (прегравид. подгот. - ) n=36
Сосуды ворсин (Со)	12,08 ± 0,31	11,88 ± 0,21	10,22 ± 0,12*
Строма ворсин (Стр)	23,69± 0,30	24,88 ± 0,24*	26,40 ± 0,51*^
Межворсинчатое пространство МВП	27,5 ± 0,57	26,13± 0,25	24,30± 0,31*^
Фибриноид матерински (Фм)	7,39 ± 0,22	7,90±0,14	8,86 ± 0,18*^
Инфаркты-петрификаты (И- П)	4,05 ± 0,31	4,64± 0,29	5,28 ± 0,16*^
Сосудисто-стромальный коэффициент (Со /Стр)	0,42 ± 0,03	0,48±0,87	0,39±0,25^

Примечание:

\* достоверные отличия с контролем

^ достоверные отличия между подгруппами

Тем не менее, несмотря на полученное лечение тромбофилии во время беременности, отмечалось сохранение в финале доношенной беременности в плацентах женщин обеих групп признаков гипоплазии сосудистого русла ворсин.

Увеличение удельного содержания стромы ворсин в той и другой группах в сравнении с контролем (контроль – 23,69± 0,30, 1Г подгр. - 24,88 ± 0,24, 2Г подгр. - 26,40 ± 0,51), причем во 2Г больше, чем в 1Г, обусловлено наличием компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии

терминальных ворсин, направленной на компенсацию относительной недостаточности объема русла плодового кровообращения.

Незначительное сужение объема МВП на фоне компенсаторной гиперплазии ворсин не сопровождалось расстройствами материнской гемодинамики. Этому также способствовало значительное уменьшение количества инфарктов, которые в плацентах на ранних этапах вместе с массивными отложениями фибриноида в основном определяли тяжесть нарушений материнского кровообращения.

Таким образом, результаты морфологического исследования последов от доношенной беременности у пациенток, прегравидарная коррекция тромбофилии которым сочеталась с комплексным лечением во время беременности, характеризовались общей направленностью изменений. Для них характерным было:

- подавление проявлений ДВС-синдрома в плодовом и материнском руслах кровообращения, что документировалось выраженным снижением инфарктов и петрификатов и приближением по этим параметрам и величине межворсинчатого пространства к состоянию материнско-плодового кровообращения у здоровых женщин;

- отсутствие дисхроноза в дифференцировке структур ворсинчатого хориона;

- отсутствие дегенеративно-дистрофических изменений на уровне стромального компонента ворсин;

- активация компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии сосудов дифференцированных терминальных ворсин.

В качестве особенности плацент у женщин, не получивших прегравидарной коррекции тромбофилии, стало значительное увеличение структурных нарушений в виде диссоциированного созревания ворсинчатого хориона.

Оценивая роль пролонгированной коррекции тромбофилии уже с этапа прегравидарной подготовки, можно сделать заключение, что комплексное

лечение тромбофилии препятствует нарушению гистогенеза плацентарных структур от ранних стадий дифференцировки ворсин (стадия плацентации) до периода фетализации, завершающегося окончательной дифференцировкой ворсин.

Нормализация гемостаза на этапе плацентации обеспечивает адекватный ангиогенез сосудов, что на поздних этапах беременности служит морфологической основой для формирования полноценных компенсаторно-приспособительных сосудистых реакций. Указанный момент способствует улучшению перинатальных исходов беременностей.

### **5.1.3. Сравнительная морфофункциональная характеристика плацент от пациенток с тромбофилией, в лечении которых использовались комплексные методы терапии**

С целью морфофункциональной оценки эффективности различных методов эфферентной терапии (ПА, КГС) были обследованы последы 157 пациенток.

Основным принципом отбора материала явилась диагностированная у этой категории больных во время беременности субкомпенсированная форма ПН, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию.

В зависимости от применяемого метода экстракорпоральной детоксикации, последы этой группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа ПА (n=81) – последы пациенток, которым применялся плазмаферез;

подгруппа КГС (n=76) – последы пациенток, после применения карбогемосорбции.

Контрольную Г группу (n=25) составили плаценты пациенток с физиологическим течением беременности.

Задачей исследования стало выявление в последах признаков возможной реабилитации плацентарных структур в зависимости от используемого метода экстракорпоральной детоксикации.

Современная пренатальная диагностика ПН основана на комплексном анализе состояния беременных женщин, плодов и их последов с использованием клинических и инструментальных методов (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография и пр.). Основными клиническими проявлениями субкомпенсированной ПН, как правило, являются развитие СЗРП и внутриутробной гипоксии плода, определяемых на основании эхографических данных и показателей кровотоков методом доплерометрии.

Для более точной характеристики ПН мы принимали во внимание морфологическую классификацию, предложенную Б.И. и Н.Г. Глуховец, основанную на оценке структурно-функционального состояния терминальных ворсин хориона. Именно эти структуры в доношенном сроке беременности наиболее объективно отражают метаболические возможности плаценты [26].

С учетом количества ворсин, их размеров, формы, степени, а также механизма васкуляризации и кровенаполнения выделяются несколько типов строения плаценты. С учетом их клинических данных они могут быть отнесены по принадлежности к соответствующим формам ПН.

Использование ПА и КГС обусловили достоверно значимые различия в сроках гестации к исходу беременности (табл.5.4).

Учитывая тот факт, что при использовании КГС сверхранные роды в сроке гестации 22-27 недель отсутствовали, то сравнительную характеристику морфофункционального состояния плацент при двух способах эфферентной терапии мы начинаем с плацент при ранних родах (28-33 недели гестации). В подгруппе ПА таких последов было 15, в подгруппе КГС – 11. В той и другой подгруппах срок прерывания беременности от момента диагностирования субкомпенсированной формы ПН был минимальным, в связи, с чем пациентки смогли получить не более одной процедуры.

Срок гестации к исходу беременности у пациенток с тромбофилией при использовании различных методов эфферентной терапии

Срок гестации (нед.)	ПА (n=81)	%	КГС (n=76)	%
37-41 (роды срочные)	23	28,4	41	53,9*
34-36 (роды преждевременные)	41	50,6	24	31,6*
28-33 (роды ранние)	15	18,5	11	14,5
22-27 (роды сверхранные)	2	2,5	-	-

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

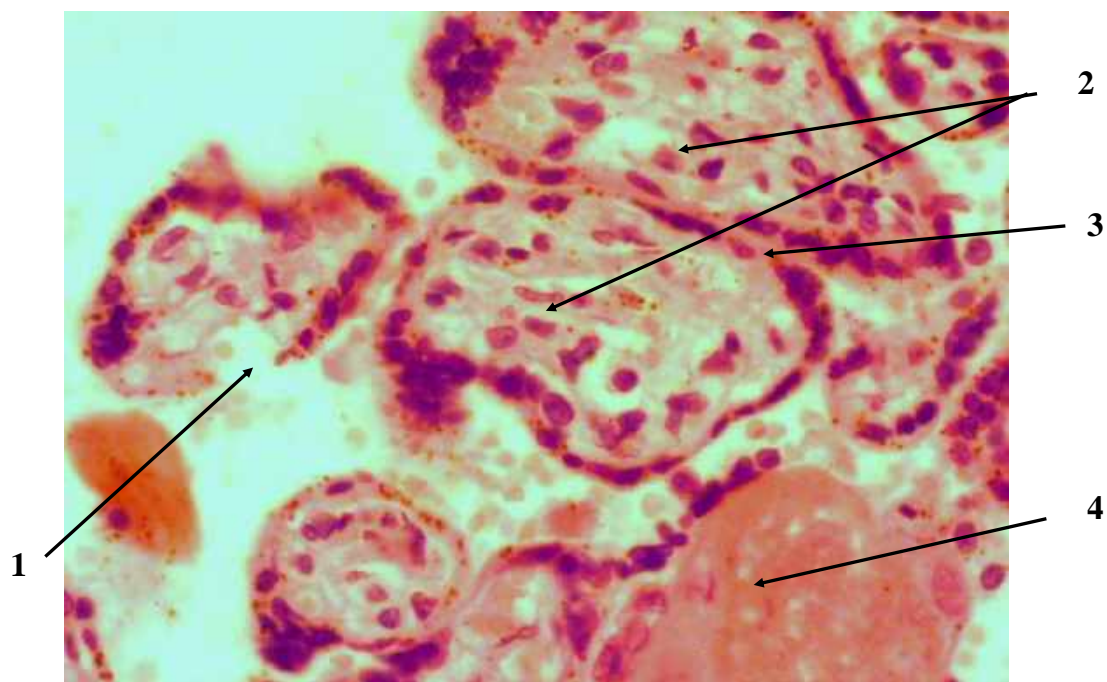
Морфологический субстрат ПН как в той, так и в другой подгруппе соответствовал изменениям, характерным для ворсин с признаками нарушения дифференцировки и замедленным созреванием ворсинчатого хориона в целом. Преобладал вариант промежуточных незрелых ворсин с явлениями дегенерации ядер синцития. Васкулопатия в виде облитерирующей ангиопатии наблюдалась преимущественно в стволовых ворсинах. Параллельно указанным изменениям отмечался очаговый коллагеноз стромы ворсин. Процессы фиброза частично распространялись и на стенки артериол и капилляров. Сосудистые компенсаторно-приспособительные реакции были умеренно выражены. В межворсинчатом пространстве отмечались очаги тромбоза, геморрагические инфаркты были непостоянны.

Таким образом, значимых морфологических отличий при обзорной гистологии в структуре сравниваемых плацент выявлено не было.

Интерпретируя полученные результаты, можно сделать вывод, что использование эфферентных методов лечения субкомпенсированных форм ПН в случаях начавшихся дегенеративно-дистрофических изменений в

строме ворсин, сопряженных с нарушениями в сосудистом русле плодового кровообращения, не препятствует дальнейшему развитию ПН. При этом у плодов формируются начальные признаки СЗРП.

В сроке преждевременных родов (34 – 36 недель гестации) та и другая подгруппа была представлена значительным количеством последов: в подгруппе ПА – 41 (50,6%), в подгруппе КГС – 24 (31,6%) (рис. 5.4.).



- 1 – капиллярная утечка
- 2 - ворсины с полной дифференцировкой
- 3 - суженное межворсинчатое пространство за счет компенсаторной гиперплазии сосудов
- 4 – небольшой очаг тромбоза

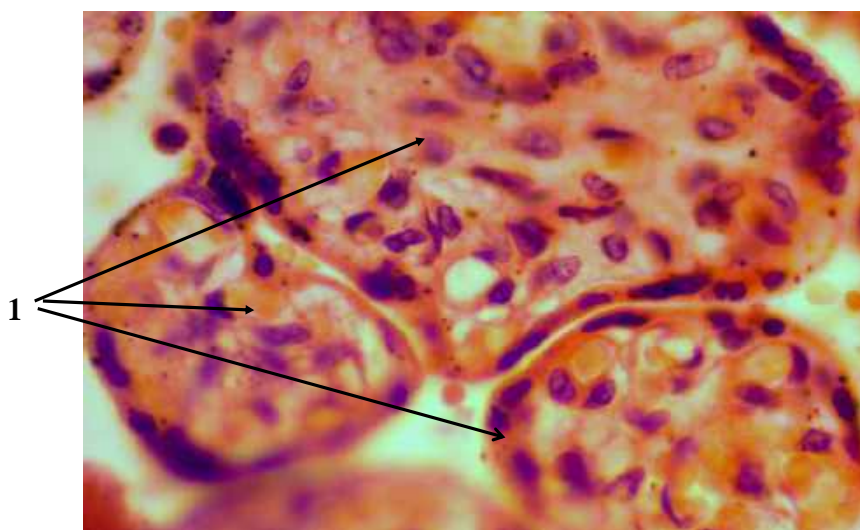
Рисунок 5.4. Плацента в сроке 34-36 недель при тромбофилии после проведения эфферентной терапии (x200)

В плацентах обеих подгрупп сохранялись морфологические признаки нарушения дифференцировки и замедленного созревания ворсин. Однако в общей численности ворсин они составляли не более 50%. Около ½ терминальных ворсин в подгруппах достигали полной дифференцировки и представляли собой зоны функционального напряжения. В этих участках типичным становился срыв реакций компенсаторной гиперемии сосудов с переходом в парез, местами с признаками «капиллярной утечки». Очаги

тромбоза и геморрагических инфарктов в межворсинчатом пространстве отличались небольшими размерами. Межворсинчатое пространство было сужено в основном за счет компенсаторной гиперемии сосудов.

Таким образом, основной эффект от использования КГС и ПА в плацентах при указанном сроке гестации, в сравнении с группой контроля, отличался низкой степенью нарушений материнского кровообращения в межворсинчатом пространстве по типу ДВС-синдрома.

Посledы при доношенной беременности (38-40 недель гестации) составили в подгруппе ПА – 23 (28,4%), в подгруппе КГС – 41 (53,9%) (рис. 5.5.).



**1 - конглоutinированные ворсинны**

Рисунок 5.5. Плацента от доношенной беременности при тромбофилии после комплексной терапии (x400)

Макроскопическая характеристика последов из указанных подгрупп приводится ниже (табл. 5.5).

Органометрические показатели плацент при доношенной беременности у пациенток с тромбофилией

Показатель	Подгруппа ПА n=23	Подгруппа КГС n=41	Контрольная Г группа n=25
Масса (гр)	486 ± 11,6	528 ± 24,6*	446,1 ± 13,6
Размер (см)	22x20x2,5	24x23x3,5	20x20x3
Объем (мл)	452 ± 4,3	501 ± 4,18	418,1 ± 4,6
Пуповина – норма (n)	18 (78,3%)	29 (70,7%)	25 (100%)
Аномалии пуповины (n)	5 (21,7%)	12 (29,3%)	-
Аномалии формы плаценты (n)	11 (47,8%)	21 (51,2%)	-

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

Из данных таблицы следует, что органометрические показатели последов из подгруппы КГС превалировали над таковыми из подгруппы ПА, а по массе даже превышали показатели из группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Что касается аномалий пуповины и аномалий формы плаценты, то по подгруппам достоверных различий установлено не было.

При сравнении структурных компонентов плацент исследуемых подгрупп с контрольной группой не было выявлено существенных различий в количественных показателях (таблица 5.6).



Стереоморфометрические показатели плацент при доношенной беременности у пациенток с тромбофилией, получивших лечение эфферентными методами

( $p < 0,05$ )

Показатель	Контрольная Г группа (n=25)	Подгруппа КГС n=41	Подгруппа ПА n=23
Сосуды ворсин (Со)	12,08 ± 0,31	11,03 ± 0,12	11,22 ± 0,13
Строма ворсин (Стр)	23,69 ± 0,30	24,89 ± 0,13*^	24,31 ± 0,17^
Межворсинчатое пространство МВП	27,5 ± 0,57	26,13 ± 0,25*^	24,30 ± 0,31*^
Фибриноид матерински (Фм)	7,39 ± 0,22	7,90 ± 0,14	8,86 ± 0,18*^
Инфаркты- петрификаты (И- П)	4,05 ± 0,31	4,64 ± 0,29	5,28 ± 0,16*^
Сосудисто- стромальный коэффициент (Со /Стр)	0,42 ± 0,03	0,41 ± 0,15	0,46 ± 0,62*^

Примечание:

\* достоверные отличия с контролем

^ достоверные отличия между подгруппами

Морфофункциональный анализ указанных параметров позволил установить ряд изменений, происходящих на качественном уровне. Так, при одинаковом количественном объеме общего сосудистого русла ворсин (Со) той и другой подгрупп, практически идентичных контрольным, в подгруппе КГС преобладали хорошо дифференцированные и с адекватным сроку

гестации ангиогенезом терминальные ворсины. Эти ворсины имели укрупненный вид и располагались близко друг к другу. Их отличительной особенностью были множественные синцитиокапиллярные мембраны (от 4 до 6 в срезе одной ворсины) в состоянии гиперемии. В строме ворсин отсутствовали признаки избыточного коллагеноза (КГС -  $24,89 \pm 0,13$ , ПА -  $24,31 \pm 0,17$ ), что свидетельствовало о характере инволютивных процессов, типичных для доношенного срока гестации при физиологической беременности.

Как показали особенности количественной и структурной организации сосудов терминальных ворсин, в сочетании с увеличением массы плаценты и наличием плацентарно-плодового индекса больше 15, эффективность КГС по сравнению с ПА на патогенетическом уровне проявилась в двух моментах:

- в значительном улучшении структурных параметров, характеризующих материнское русло кровообращения: объем межворсинчатых пространств МВП, количество отложений материнского фибриноида (Фм) и инфарктов (И-П) соответствовало физиологической норме;

- в реабилитации структур плацентарного барьера, обеспечивших улучшение его диффузионных свойств: нормализация состояния стромы и сосудов ворсин.

Таким образом, активизация трофических процессов способствовала не только адекватной гемодинамике в материнско-плодовом русле кровообращения, но и улучшению физиологического состояния плодово-новорожденных (масса при рождении, высокие показатели по шкале Апгар).

## **ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ТРОМБОФИЛИЕЙ**

Состояние здоровья и особенности адаптации детей раннего неонатального периода, родившихся у матерей с тромбофилией, обусловлены сложным каскадом биологических реакций, приводящих к повышению свертывающего потенциала крови и, как следствие, к тромботическому поражению сосудов различной локализации и калибра, в том числе в маточно-плацентарном русле.

Доказана возможность трансплацентарной передачи АФА от матери к плоду с развитием неонатального АФС и поражением различных систем и органов ребёнка. Кроме того, тромботическая васкулопатия сосудов плаценты и матки при тромбофилии приводит к развитию тяжелых форм ПН, что прежде всего неблагоприятно сказывается на формировании нервной системы плода [50, 86, 92, 98, 101, 102].

Известно, что состояние новорожденного при рождении отражает степень внутриутробного страдания плода и, частично, истощение ресурсов адаптации.

Чаще всего истощение компенсаторных возможностей плода в раннем неонатальном периоде проявляется в виде патологических состояний, таких как асфиксия при рождении, СДР, постгипоксическая кардиопатия, общий отечный синдром, церебральная ишемия различной степени выраженности и др. [91, 95, 102].

### **6.1. Характеристика состояния здоровья детей на момент рождения, в группе женщин, получивших комплексную патогенетическую терапию тромбофилии**

С целью выяснения влияния комплексной противотромботической терапии тромбофилии на адаптационные реакции детей нами проведено клинико-лабораторное обследование 274 новорожденных, из которых 230

родились у матерей с тромбофилией (основная Д группа), 44 – у условно здоровых женщин из группы контроля (контрольная Д группа). Из основной Д группы 136 детей родились доношенными, 94 – недоношенными. Новорожденные контрольной Д группы все родились доношенными.

73 ребенка родились у матерей, беременность которых протекала на фоне антикоагулянтной терапии сулодексидом, начиная с прегравидарного этапа. ПН у этих пациенток не развилась, эфферентная терапия не применялась, дети родились доношенными.

157 детей родились у матерей, течение беременности которых осложнилось развитием ПН, потребовавшей проведения эфферентной терапии: в 81 случае пациенткам во 2 и 3 триместре беременности проводился среднеобъемный ПА, в 76 – КГС по описанной выше схеме (глава 4).

Характеристика группы новорожденных по гестационному возрасту на момент рождения, с учетом характера терапии, проводимой матерям во время беременности, представлена в таблице (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Характеристика группы новорожденных от матерей с тромбофилией  
в зависимости от терапии во время беременности  
(n=230)

Вид терапии у матери Возраст гестации новорожденных	Монотерапия сулодексидом	Антикоагулянты + ПА	Антикоагулянты + КГС
Доношенные (n=136)	73 (53,7%)	22 (16,2%)	41 (30,1%)*
Недоношенные (n=92)	0	57 (62,0%)	35 (38,0%)*
ЭНМТ (n=2)	0	2 (100%)	0

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

Проведенные исследования подтверждают преимущественную эффективность метода КГС перед ПА у пациенток с осложненным течением беременности (ПН) на фоне предсуществующих дефектов гемостаза. После проведения КГС 30,1% детей родились доношенными, тогда, как после ПА только 16,2%.

Кроме того, среди детей, рожденных у матерей, получивших КГС, не было ни одного ребенка с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г.), в то время как после терапии ПА 2 ребенка родились в сроке 25 – 27 недель, массой 840г. и 920 г.

В сроке преждевременных родов (34 – 37 нед.) родилось 38% детей после КГС, тогда как после проведения ПА удельный вес недоношенных детей значительно выше – 62% ( $p < 0,05$ ).

Весьма значимым клиническим критерием течения беременности, а также эффективности и адекватности проводимой терапии является характеристика состояния новорожденных на момент рождения.

С этой целью мы провели сравнительную оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после родов у новорожденных основной Д и контрольной Д групп (табл. 6.2).

При анализе результатов исследования отмечено, что более чем в половине случаев (59,1%) у матерей с тромбофилией после проведенной комплексной терапии родились дети в удовлетворительном состоянии (8/9 и 7/8 баллов), что сравнимо с группой контроля (68,2%,  $p > 0,05$ ).

Состояние средней тяжести на момент рождения зарегистрировано у 31,7% новорожденных основной группы (6/7 баллов), что превышает удельный вес этой категории детей в группе контроля (22,7%,  $p < 0,05$ ).

Однако в категории тяжелых детей отмечен практически равный удельный вес по группам – 7,4% в основной Д и 6,8% в контроле ( $p > 0,05$ ).

Мы расцениваем эту ситуацию как результат воздействия патогенетически обоснованного комплекса противотромботической терапии, позволившей снизить удельный вес тяжелых форм ПН и, как следствие,

увеличить долю детей с более высокой оценкой по Апгар, за счет уменьшения удельного веса новорожденных, родившихся в тяжелом состоянии.

Таблица 6.2

Характеристика новорожденных по шкале Апгар, родившихся у матерей с тромбофилией после проведения комплексной противотромботической терапии

Оценка по Апгар (1/5 мин)	Основная Д группа (n=230)	Контрольная Д группа (n=44)	Уровень значимости отличий (P)
8/9 баллов	51 (22,2%)	13 (29,5%)	P > 0,05
7/8 баллов	85 (37,0%)	17 (38,6%)	
6/7 баллов	73 (31,7%)	10 (22,7%)	P < 0,05
5/6 баллов	17 (7,4%)	3 (6,8%)	P > 0,05
3/4 балла	4 (1,7%)	1 (2,3%)	

Критическое состояние при рождении имели 4 ребенка (1,7%) основной Д группы, потребовавшее искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что не имеет достоверных различий с группой контроля (2,3%,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, своевременная и адекватная стабилизация гемостатического потенциала у беременных в сочетании с патогенетическим воздействием на проявления СЭИ позволили нам более чем в половине случаев получить детей в удовлетворительном состоянии при рождении и снизить удельный вес тяжелых перинатальных осложнений.

Однако достаточно высокий удельный вес новорожденных у матерей с тромбофилией в состоянии средней тяжести на момент рождения (31,7%) свидетельствует о необходимости пристального внимания к этой категории пациентов, несомненно, составляющих группу высокого риска развития перинатальной патологии.

Параметры физического развития новорожденных у матерей с тромбофилией, получивших комплексную противотромботическую терапию,

в основном не имели достоверных отличий от детей условно здоровых женщин, за исключением увеличения частоты встречаемости гипотрофического варианта СЗРП (27% в основной Д группе и 16% в группе контроля, при  $p > 0,05$  (табл. 6.3).

Таблица 6.3

Физическое развитие новорожденных матерей с тромбофилией, получивших комплексную противотромботическую терапию

Параметры	Основная Д группа (n=230)	Контрольная Д группа (n=44)	Уровень значимости отличий (P)
Масса тела (г)	3000 ± 46,8	3100 ± 30,2	P > 0,05
Длина тела (см)	51,2 ± 0,2	52,4 ± 0,3	
Окружность головы (см)	35,8 ± 0,2	36,1 ± 0,3	
Окружность груди (см)	34,6 ± 0,1	35,5 ± 0,6	P > 0,05
Гипотрофический вариант СЗРП %	27	16	P < 0,05
Гипопластический вариант СЗРП%	8	6	P > 0,05

Масса тела детей при рождении была сравнима по группам и составила 3000 гр. и 3100 гр., в основной Д и контрольной Д соответственно.

Длина тела и окружность головы детей основной и контрольной групп также достоверно не отличались от детей группы контроля, и составили 51,2% и 52,4%; 35,8% и 36,1% соответственно.

Гипопластический вариант СЗРП встречался значительно реже как в основной Д группе (8%), так и в группе контроля (6%), при  $p < 0,05$ , что также можно расценить как результат проведения женщинам адекватной своевременной терапии тромбофилии при беременности.

## **6.2. Особенности системы гемостаза и гемограммы новорожденных у матерей с тромбофилией**

Система гемостаза, как и все остальные системы организма, претерпевает изменения в процессе роста и развития человека.

Гемостаз плода адаптирован к условиям внутриутробного существования и родовому стрессу. В течение первого полугодия жизни состояние гемостаза изменяется соответственно изменившимся условиям существования и к 6 месяцам соответствует статусу зрелого организма [5, 30, 58, 106].

Поскольку гемостаз детей раннего возраста отличается от такового у взрослых, коагулопатические изменения в этом возрасте также имеют свои особенности.

Важнейшей клинической особенностью состояния гемостаза плодов, новорожденных и детей первых месяцев жизни является тенденция к более легкому возникновению разнонаправленных нарушений по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [30, 106]. Чем младше ребенок, чем более незрелым он родился, тем выше у него риск развития тромботических и геморрагических осложнений.

Необходимо учитывать также, что роды и ранний постнатальный период жизни представляет собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующих непрерывной смены механизмов адаптации на функциональном, гормональном, биохимическом уровнях.

Динамические изменения в системе гемостаза, отражая характер процессов адаптации, должны при этом не выходить за границы, опасные развитием тромбозов или кровотечений, то есть должен сохраняться баланс внутри самой системы.

Тромбогеморрагические расстройства являются частым осложнением тяжелых форм неонатальной патологии и одной из главных непосредственных причин смертности детей у матерей с тромбофилией.



В связи с этим важным представляется понимание роли различных форм тромбофилии в формировании особенностей системы гемостаза и, как следствие, периода адаптации новорожденных группы высокого риска.

Мы провели исследование системы гемостаза тромбоэластографическим методом (ТЭГ) доношенным новорожденным (n=136), рожденным у матерей с тромбофилией, получивших комплексную патогенетическую терапию последней, в сравнении с контрольной Д группой (n=44) (табл. 6.4.).

Анализируя результаты исследования, можно отметить, что, несмотря на отсутствие достоверных отличий между средними значениями основных параметров ТЭГ, в группе новорожденных у матерей с тромбофилией имеет место некоторая тенденция к гиперкоагуляции за счет умеренной активации внутреннего звена гемостаза: R=7,48±1,2 мин., против 7,75±1,4 мин. в контроле; K=2,13±0,45 мин., против 2,28±0,34 мин. в группе здоровых новорожденных.

Укорочение параметров R и K свидетельствует о повышении скорости коагуляции за счет активации I, II и III фазы свертывания крови, что подтверждается достоверным увеличением коагуляционного индекса (CI) у новорожденных у матерей с тромбофилией, по сравнению с группой контроля (0,71±0,77 против 0,17±1,75, соответственно, при  $p < 0,001$ ).

Кроме того, получено достоверное отличие между изучаемыми группами детей ( $p < 0,001$ ) по ФА: в основной Д группе отмечена существенная активация фибринолиза по сравнению с группой контроля (17,78±5,7%, против 32,23±6,3% соответственно). Активация фибринолиза, в данном случае, имеет компенсаторный характер на фоне умеренной гиперкоагуляции во внутреннем звене гемостаза.

В целом, полученные в ходе исследования данные демонстрируют достаточную стабильность и состоятельность тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных от матерей с тромбофилией,

получивших адекватную коррекцию гемостазиологических нарушений в течение беременности.

Выявленные особенности системы гемостаза требуют дальнейшего изучения с исследованием генетических полиморфизмов.

Таблица 6.4

Сравнительная характеристика системы гемостаза по данным ТЭГ здоровых новорожденных и детей, рожденных от матерей с тромбофилией, получивших адекватную противотромботическую терапию (M±m)

Показатели ТЭГ	Здоровые новорожденные n=30	Новорожденные от матерей с тромбофилией n=136
R (min)	7,75±1,4	7,48±1,2
K (min)	2,28±0,34	2,13±0,45
Angle (deg)	59,63±4,15	61,3±5,37
MA (mm)	54,47±5,43	54,2±8,36
ФА (%)	32,23±6,3	17,78±5,7**
CI	0,17±1,75	0,71±0,77**

Примечание:

\*\* разница отличий достоверна при  $p < 0,001$

Интересные результаты получены при исследовании периферической крови новорожденных основной Д группы в первые сутки жизни (табл. 6.5).

Со стороны белой крови на фоне умеренного лейкоцитоза у новорожденных основной Д группы зарегистрирован значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет молодых форм лейкоцитов ( $12,6 \pm 1,3\%$  против  $3,3 \pm 0,3\%$  в контроле при  $p < 0,001$ ), достоверное снижение количества эозинофилов до  $0,2 \pm 0,001\%$  против  $1,8 \pm 0,3$  контрольных и лимфопения до  $18,2 \pm 0,8\%$  против  $24,6 \pm 1,2\%$ , при  $p < 0,05$ .

Показатели гемограммы у новорожденных матерей с тромбофилией  
в 1 сутки жизни

Показатели	Основная группа (n=230)	Контрольная группа (n=44)
Лейкоциты (10/л)	16,9 ± 0,4	15,5 ± 0,9
Эритроциты (10/л)	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,1
Гемоглобин (г/л)	203 ± 3,4	199,9 ± 4,6
Тромбоциты (10/л)	361,4 ± 18,2	263,2 ± 14,4
Молодые формы лейкоцитов (%)	12,6 ± 1,3**	3,3 ± 0,3
Эозинофилы (%)	0,2 ± 0,001*	1,8 ± 0,3
Сегментоядерные (%)	55,2 ± 1,2	64,4 ± 1,4*
Лимфоциты (%)	18,2 ± 0,8*	24,6 ± 1,2
Моноциты (%)	4,0 ± 0,2	5,5 ± 0,6

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий достоверна при  $p < 0,001$

Выявленные изменения свидетельствуют о снижении адаптационных реакций у этой категории детей, что реализуется впоследствии в формирование патологических синдромов раннего неонатального периода.

### **6.3. Особенности течения раннего неонатального периода детей, рожденных у пациенток с тромбофилией**

Ранний неонатальный период является определяющим с точки зрения выживания и качества последующей жизни [101, 106]. Течение раннего неонатального периода у детей матерей с тромбофилией напрямую связано с гипоксически-ишемическими изменениями в организме новорожденных, обусловленными формированием ПН различной степени выраженности, в связи с этим, степень реабилитации плацентарных структур на фоне комплексной терапии тромбофилии, несомненно, должна иметь отражение в состоянии детей первых дней жизни.

Мы оценили течение раннего неонатального периода новорожденных основной Д группы (n=230), родившихся у матерей с тромбофилией, получавших комплексную патогенетическую терапию последней (табл. 6.6).

Таблица 6.6

Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных матерей с тромбофилией

Вид патологии	X МКБ	Основная Д группа (n=230) абс.	Удельный вес %
Здоровые	Z39.3	108	47,0
СЗРП по гипотрофическому типу	P05.1	55	23,9
Нервно-мышечная и морфологическая незрелость (по Ballard)	P05.3	67	29,1
ПЕРЕНЕСЛИ:			
СДР	P22	64	27,8
Церебральная ишемия II - III ст.	P91.0	52	22,6
В ТОМ ЧИСЛЕ:			
С-м возбуждения ЦНС	P91.3	34	65,4
С-м угнетения ЦНС	P91.4	18	34,6
С-м дезадаптации ССС	P29.8	51	22,2
Отечно-геморрагический с-м	P50	48	20,9
Конъюгационная желтуха	P59.9	55	23,9
Умерли		0	0,0

Анализируя результаты исследования, хочется отметить высокий процент рождения здоровых детей (47,0 %).

Формирование СЗРП по гипотрофическому варианту было отмечено у 55 (23,9%) новорожденных, морфофункциональной незрелости у 67 (29,1%).

Нарушение периода адаптации с формированием патологических синдромов зарегистрировано у 122 (53%) новорожденных.

В этой группе церебральная ишемия 2-3 степени, как следствие перенесенной внутриутробно гипоксии, обусловленной гемостазиологическими нарушениями в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле, была отмечена в 22,6% случаев, причем в основном за счет синдрома возбуждения ЦНС (65,4%). Синдром угнетения ЦНС выявлялся в 34,6% случаев.

СДР новорожденных был зарегистрирован у 64 (27,8%) новорожденных.

Формирование этого синдрома у новорожденных от матерей с тромбофилией мы объясняем повреждающим воздействием эндогенных токсинов (МНМ и МСМ) на альвеолярные мембраны макрофагов и пневмоцитов, что приводит к сокращению количества синтезируемого сурфактанта.

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС), являющейся одной из актуальных проблем перинатальной кардиологии, отмечалось у 51 (22,2%) новорожденного в виде синдрома дезадаптации ССС, что, на наш взгляд, также является следствием перенесенной внутриутробной гипоксии, сопровождающейся нарушением вегетативная регуляция сердца и транзиторной ишемией миокарда.

Сохранение вегетативной дисфункции в дальнейшем, как известно, может приводить к формированию стойких вегето-висцеральных нарушений, одним из проявлений которых является функциональная кардиопатия или так называемый цереброкардиальный синдром.

Отечно-геморрагический синдром сформировался у 48 (20,9%) детей, что, скорее всего, было обусловлено наследуемыми нарушениями в системе гемостаза.

Конъюгационная желтуха развилась у 55 (23,9%) новорожденных, как следствие несостоятельности адаптационных механизмов.

Таким образом, своевременная диагностика и патогенетически обоснованная комплексная терапия материнской тромбофилии позволяет минимизировать формирование патологических синдромов периода адаптации и повысить уровень здоровья детей.

#### **6.4. Оценка влияния своевременной диагностики и коррекции материнской тромбофилии на состояние здоровья популяции новорожденных группы высокого риска на примере ФГУ НИИ ОММ**

С целью комплексной оценки эффективности предлагаемых лечебно-диагностических мероприятий пациенткам с тромбофилией различного генеза, мы провели сравнительный анализ состояния всех новорожденных, рожденных в ФГУ «НИИ ОММ» в 2003г., до начала представленного научного исследования, и в 2009г., с учетом проведения разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий.

Доля пациенток с тромбофилией, прошедших через клиники ФГУ НИИ ОММ в 2003 году составила 46%, в 2009 – 53% (рис. 6.1.).

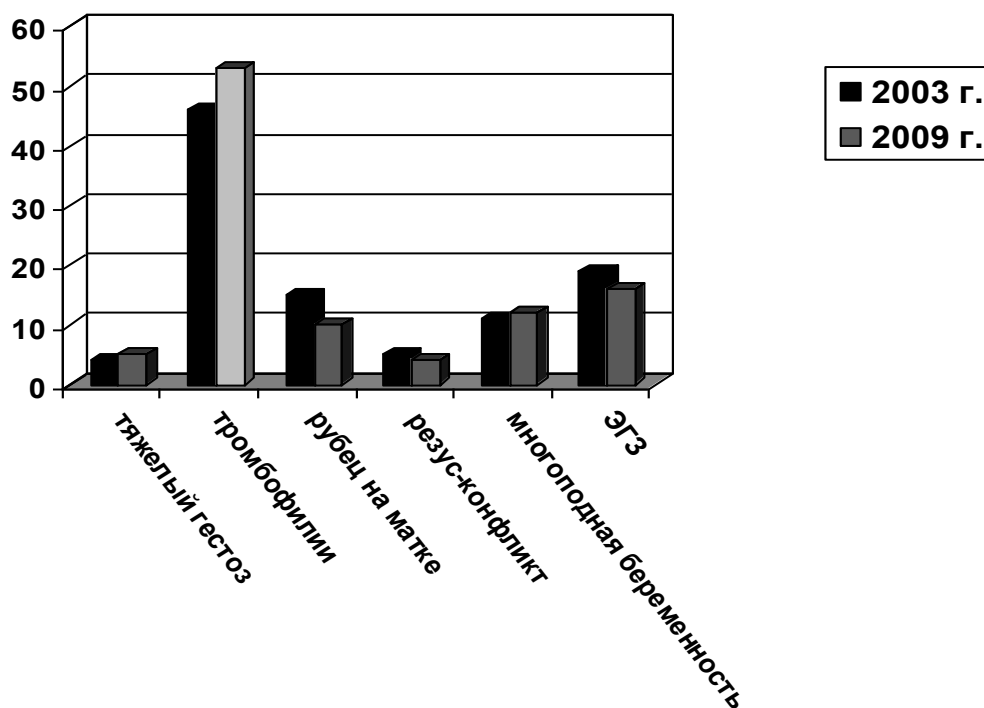


Рисунок 6.1. Нозологическая структура беременных группы высокого риска, родоразрешенных в НИИ ОММ в 2003 и 2009 гг.

Возможность диагностики генетических форм тромбофилии появилась в институте в 2005г. Однако определение «ВА» и других АФА проводилось, начиная с 1995 года.

Принимая во внимание результаты настоящих исследований, все женщины с наличием «ВА» могут быть отнесены в группу пациенток с тромбофилией различного генеза, высокий удельный вес которой, несомненно, должен вносить существенный вклад в перинатальные показатели института в целом.

Эти обстоятельства и позволили нам провести нижепредставленные исследования и оценить вклад предлагаемых методов коррекции тромбогенных осложнений гестации в течение постнатального периода у новорожденных группы высокого риска перинатальных осложнений.

Результаты исследования представлены в таблице (табл. 6.7).

В 2009г., при общем количестве рожденных детей 2813, удельный вес доношенных был несколько выше (84,3%), чем в 2003г (81,9%), при умеренном снижении процента недоношенных – 13,2% в 2009г., против 16,1% в 2003г., что можно соотнести за счет пролонгирования беременности до доношенного срока у пациенток с тромбофилией.

Обращает на себя внимание, также, снижение удельного веса детей с СЗРП в 2009г. до 30,2% по сравнению с 38,5% в 2003г ( $p < 0,05$ ).

Такая же закономерность выявлена и по удельному весу новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости: 23,2% в 2009 г. против 24,7% в 2003 г.

Сравнительный анализ частоты формирования у новорожденных патологических синдромов периода адаптации показал, что в 2009г. почти в 2 раза реже рождались дети с асфиксией различной степени выраженности (33% в 2009г. против 64% в 2003г., при  $p < 0,01$ ); достоверно снизился удельный вес дезадаптации ССС (9,3% в 2009г., против 14,6% в 2003г, при  $p < 0,05$ ), отечно-геморрагического синдрома (2,9% в 2009г. против 8% в 2003г., при  $p < 0,01$ ).

Сравнительная характеристика структуры заболеваний новорожденных в НИИ ОММ за периоды 2003 г. и 2009 г.

Характеристика новорожденных	2003 г.		2009 г.	
	абс.	%	абс.	%
Всего родилось	1846	100%	2813	100%
Выписано	1808		2742	
ИЗ НИХ:				
доношенных	1511	81,9	2371	84,3
недоношенных	297	16,1	371	13,2
здоровых	664	36,7	1234	45,0
СЗРП (P05.1)	697	38,5	827	30,2*
Морфофункциональная незрелость (P05.3)	447	24,7	636	23,2*
ПЕРЕНЕСЛИ				
Асфиксию (P21,9)	1182	64,0	928	33**
СДР (P22)	577	31,3	874	31,1
Церебральную ишемию II - III ст. (P91.0)	1182	64,0	1526	54,2*
Сердечно-сосудистые нарушения (P29.8)	269	14,6	261	9,3*
Отечно-геморрагический с-м (P53)	145	8,0	81	2,9**

Примечание:

\* разница отличий достоверна при  $p < 0,05$

\*\* разница отличий достоверна при  $p < 0,01$

По результатам нейросонографии, церебральная ишемия 2-3ст, характеризующая тяжесть перенесенной внутриутробной гипоксии встречалась в 2009 г. в 54,2%, тогда, как в 2003г. – в 64%, что также составляет достоверную разницу отличий при ( $p < 0,05$ ).



Удельный вес летальных исходов у новорожденных в 2003 и 2009 гг. сохранялся на одном уровне и был стабильно низким.

Таким образом, оптимальный комплекс лечебно-диагностических мероприятий пациенткам с тромбофилией как на прегравидарном этапе, так и во время беременности, позволяет не только донашивать беременность более доношенного срока, но и иметь детей, способных более адекватно адаптироваться в ранний неонатальный период.

Однако анализ клинико-лабораторного обследования новорожденных матерей с тромбофилией, свидетельствует о необходимости выделения их в группу высокого риска формирования перинатальной патологии, требующей проведения комплексного обследования и своевременной коррекции выявленных нарушений.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализируя и оценивая вклад проведенных исследований и полученных результатов в изучение проблемы тромбофилии в акушерской практике, хочется отметить, что на сегодняшний день в вопросах диагностики тромбофилии и профилактики тромбозов у пациенток акушерского профиля остается еще много неопределенного:

- недостаточно изучен механизм тромбообразования;
- не установлены ранние маркеры тромбогенных осложнений гестации;
- нет унифицированной схемы ведения таких пациенток на прегравидарном этапе и во время беременности.

Следует понимать, что отсутствие четких представлений о патофизиологических процессах, происходящих на протяжении беременности у этой категории больных, реализующихся впоследствии в гестационные осложнения, приводят к неадекватной терапии и неблагоприятным перинатальным исходам в отношении матери и плода.

В современной литературе практически нет работ, из которых было бы ясно, какие гемостазиологические тесты и в какой логической последовательности наиболее рационально применять для диагностики нарушений свертывания крови при различных формах тромбофилии, равно как и унифицированных методов прогнозирования тромбозов.

Вместе с тем лабораторная диагностика патологии гемостаза не относится к рутинным исследованиям. Коагулологические исследования являются дорогостоящими и трудоемкими, что делает невозможным выполнение всех известных тестов для уточнения характера нарушений у каждого пациента.

В связи с этим в мировой практике определен набор тестов, традиционно называемых скрининговыми, для оценки состояния различных звеньев системы гемостаза [30, 42, 87, 104, 126, 248, 252].

Скрининговые тесты позволяют выявлять нарушения со стороны факторов свертывания, кофакторов, ингибиторов каскада коагуляции, а также действия некоторых лекарственных препаратов или аутоантител.

Однако следует иметь в виду, что отражая изменения в отдельных звеньях системы гемостаза, предлагаемые тесты не характеризуют общий свертывающий потенциал крови и не могут являться предикторами тромбозов, играющих ключевую роль в развитии тяжелых акушерских осложнений.

Кроме того, поскольку в разных лабораториях при анализе гемостаза преследуются разные цели, перечень тестов, входящих в так называемый «гемостазиологический скрининг» для данной лаборатории, может отличаться от такового в других лабораториях.

Таким образом, для пациентов с тромбофилией разработка адекватного скрининга диагностики нарушений коагуляции является насущной проблемой.

Кроме того, до сегодняшнего дня остается неопределенной биологическая роль ВА.

По данным одних авторов, ВА представляет из себя антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам – фосфатидилсерину и фосфатидилглицеролу. [7, 51, 60, 112, 144, 154]. Другие авторы указывают, что основными антигенами к ВА являются фосфатидилинозитол и фосфатидилхолин [16, 90, 96, 126, 166, 222, 229]. Помимо этого, существует гипотеза о том, что антикоагулянты волчаночного типа являются антителами к протромбину и аннексину V [51, 129, 134, 135, 148, 194, 202, 216].

Интересным также представляется тот факт, что ВА, несмотря на удлинение фосфолипидзависимых тестов свертывания крови *in vitro*, не вызывает повышенной кровоточивости у пациентов, напротив, его наличие ассоциируется с венозными и артериальными тромбозами.

Существует мнение, что такая разнонаправленность действия ВА связана с тем, что в организме активация протромбина, в процессе которой участвуют фосфокиназы, происходит на мембранах активированных

тромбоцитов, по отношению к которым ВА не обладает антикоагулянтной активностью [156, 173, 183, 186, 250, 251]. Однако эта точка зрения остается не доказанной и не может полностью объяснить гемостазиологический парадокс ВА.

Кроме того, остается открытым вопрос, почему ВА, позиционируемый как антитела, всегда определяется с помощью гемостазиологических тестов, а не на основании иммунологических исследований, используемых для идентификации антител и только ли АФС присущи изменения гемостаза, позиционируемые на сегодня в литературе как «эффект ВА».

Все вышеизложенное и определило необходимость настоящего научного исследования.

При изучении структуры тромбофилии у пациенток, относящихся к группе высокого риска развития гестационных и перинатальных осложнений, было установлено, что наиболее часто встречаемой формой тромбофилии в этой категории больных является АФС, который был диагностирован в 26,4% случаев. Полученные результаты согласуются с данными литературы о приоритетной роли АФС в формировании тромбозов различной локализации [15, 43, 49, 112, 139, 152, 154, 171].

Высоким оказался удельный вес и сочетанных форм тромбофилии (генетических и АФС), который составил 27% в обследуемой группе, что также не противоречит другим исследователям [9, 15, 34, 49, 156, 186].

Следующим по частоте встречаемости оказался полиморфизм в гене метилен-тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-C677), который диагностировался у 14,5% пациенток. Этот генетический полиморфизм является одним из наиболее значимых наследственных фолатдефицитных состояний, приводящих к выраженному повышению гомоцистеина в крови.

Далее, в 11,6% случаев определялась мутация в гене фибриногена (FGB-455), в 9,3% полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), в 5,5% мутация в гене протромбина (F2-20210), в 4,6% полиморфизм

в гене рецептора мембраны тромбоцитов (ITGB3) и в 1,2% случаев гетерозиготная форма мутации Лейдена (F5).

Интересным оказался тот факт, что ВА был выявлен у всех обследованных больных, сочетаясь с различными формами тромбофилии на уровне высокого риска тромбозов ( $> 1$ ).

Полученные результаты позволили предположить, что ВА является не только маркером АФС, но отражает суммарные коагулопатические изменения у пациенток с различными формами тромбофилии.

Для подтверждения данного постулата, в первую очередь, мы провели углубленное исследование системы гемостаза пациенткам со всеми формами тромбофилии с использованием стандартизированных клоттинговых тестов, с целью уточнения характера коагулопатии и степени информативности проводимых исследований.

Была установлена высокая степень корреляции тромбофилии любого генеза со временем лизиса эуглобулинов плазмы, характеризующим ФА (коэффициент корреляции 0,94), АЧТВ, отражающим работу внутреннего каскада коагуляции (коэффициент корреляции 0,84), МНО, оценивающим внешний путь свертывания крови (коэффициент корреляции 0,89), и маркерами внутрисосудистого тромбообразования, Д-Димерами, (коэффициент корреляции 0,88).

Полученные результаты свидетельствуют о системности коагулопатических изменений, присущих различным формам тромбофилии и отражают патогенетически значимые процессы гемокоагуляции.

С учетом степени информативности перечисленных параметров гемостазиограммы, при помощи математического аппарата (множественная регрессия), нами было сформировано решающее правило прогноза риска тромбозов, реализующихся в гестационные осложнения, на основании вычисления интегрального показателя коагуляции (ИПК), имеющего следующий вид:

$$\text{ИПК} = \text{ФА} * K1 - \text{МНО} * K2 + \text{Д-Димеры} * K3 - \text{АЧТВ} * K4 + \text{const}$$

где:  $K1, K2, K3, K4, \text{const}$  – расчетные коэффициенты

Далее установлено, что при  $\text{ИПК} < 1$  риск тромбозов оценивается как низкий, при  $\text{ИПК} \geq 1$  - риск тромбозов высокий.

Чувствительность метода составляет 86%, специфичность 76%, эффективность 81%.

Таким образом, ИПК позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать риск развития тромбозов и, как следствие, ассоциированных с ними тромбогенных осложнений гестации у пациенток с любой формой тромбофилии (положительное решение о выдаче патента на изобретение от 29.03.2011г. по заявке №.2010129723/15 от 15.07.2010г.).

Далее, опираясь на полученные данные, мы провели корреляционные исследования между определением ИПК и ВА, вследствие чего были получены сравнимые результаты с коэффициентом корреляции 0,94.

В итоге, проведенные исследования позволили нам доказать, что "ВА" не относится к специфичным маркерам АФС, а является, по сути, интегральным показателем коагуляции (ИПК), отражающим суммарные коагулопатические изменения у пациенток с тромбофилией любого генеза. Принадлежность его к антителам представляется сомнительной, в связи с невозможностью определения иммунологическими тестами.

На наш взгляд биологическая роль «ВА» заключается в реализации воздействия различных патологических аутоантител на систему гемостаза, выражающуюся в повышении общего свертывающего потенциала крови.

С практической точки зрения этот показатель позволяет не только получить достоверную информацию о состоянии гемокоагуляции у пациенток с тромбофилией на этапе диагностики, но также планировать и контролировать лечебные мероприятия.

Следующим этапом научного исследования было изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования тромбозов и

тромбогенных осложнений гестации у пациенток с различными формами тромбофилии.

Объектом нашего исследования стал СЭИ, позиционируемый на сегодняшний день как универсальный метаболический ответ организма на повреждающий фактор, не сдерживающийся механизмами адаптации [57, 68, 70, 71, 207, 218, 246, 253].

Изучение этапов развития СЭИ началось с определения первичных патогенов у пациенток с тромбофилией.

Предполагая возможность формирования аутоиммунного ответа не только на АФА, но и на нуклеотидные замены в генах, кодирующих поддержание гемостатического баланса при генетических формах тромбофилии, мы исследовали цитокиновый статус и определяли концентрацию ЦИК у этой категории больных.

На основании проведенных исследований выявлена активация иммунной системы при всех формах тромбофилии, как вне, так и во время беременности: на прегравидарном этапе отмечено увеличение ЦИК в 1,4 раза при беременности в 1,6 раз. Кроме того, отмечено достоверное изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в пользу воспалительного ответа, наиболее ярко выраженное во время беременности. Следовательно, при любой форме тромбофилии формируются аутоиммунные комплексы, вызывающие развитие системного воспаления, являющегося пусковым фактором дальнейших биохимических процессов, приводящих к нарушению межклеточного взаимодействия и накоплению эндогенных токсинов.

С целью выявления токсических продуктов нарушенного метаболизма, мы определяли концентрацию МНМ и МСМ, являющихся по данным литературы, основными маркерами СЭИ, способными вызвать токсическое воздействие [52, 57, 58, 70, 71, 121].

Было зарегистрировано повышение содержания МНМ и МСМ у пациенток с тромбофилией как на мембранах клеток, так и в плазме крови,

отличающееся по интенсивности в зависимости от акушерского статуса больных.

На прегравидарном этапе концентрация МНМ и МСМ на мембранах эритроцитов у пациенток с тромбофилией оказалась в 1,2 раза выше в сравнении с пациентками группы контроля, при незначительном увеличении их содержания в плазме крови, что соответствовало, по литературным данным, фазе напряжения или субкомпенсации СЭИ [57, 68, 70, 71, 73].

При беременности у пациенток с тромбофилией было зарегистрировано прогрессирование СЭИ, с формированием стадии обратимой декомпенсации, характеризующейся «полным насыщением» токсинами мембран эритроцитов и повышением их концентрации в плазме крови в 1,7 раза по сравнению с группой контроля, что сопровождалось резким увеличением  $\Delta$  осмоляльности (более чем в 5 раз).

С целью оптимизации диагностики СЭИ, учитывая сложность определения МНМ и МСМ, мы изучили информативность общедоступных гематологических индексов клеточной реактивности (ЛИИ, ИСЛК, ИА, предлагаемых различными авторами для оценки степени интоксикации организма при инфекционных заболеваниях [52, 58, 71, 107].

Оказалось, что у пациенток с тромбофилией имеет место достоверное повышение ЛИИ и ИСЛК как вне, так и во время беременности (в 1,5 и в 1,6 раза соответственно при  $p < 0,01$ ), в то время, как ИА более значимо повышается на фоне гестации, что отражает выраженную активацию иммунитета.

Таким образом, простота расчета и высокая информативность в определении интоксикационных биологических сдвигов в организме, позволяют использовать гематологические индексы клеточной реактивности в качестве скрининговой диагностики СЭИ в учреждениях здравоохранения любого уровня.

При дальнейших исследованиях было установлено, что прогрессирование СЭИ сопровождается развитием системного эндотелиоза,



характеризуемого достоверным повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови в 2,8 раза у пациенток с тромбофилией вне беременности и в 3,6 раза во время беременности по сравнению с группой контроля, что приводило к активации прокоагулянтных свойств эндотелия, выражающейся в повышении агрегационной активности тромбоцитов в 1,2 раза как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

Нарушение коагуляции во внутреннем звене гемостаза оценивалось нами по динамике изменения ИПК, характеризующим, как указывалось ранее, совокупные изменения во всех звеньях системы гемостаза у пациенток с тромбофилией любого генеза. Было установлено, что с прогрессированием СЭИ происходит рост ИПК, что свидетельствовало о повышении риска тромбообразования.

Таким образом, нам удалось доказать, что СЭИ не только имеет место быть у пациенток с тромбофилией, но и является пусковым фактором в цепи патофизиологических превращений, приводящих к активации каскада коагуляционных реакций, реализующихся в тромботические осложнения. Полученные результаты опровергают мнение ряда ученых, определяющих СЭИ, как следствие нарушения микро - и макроциркуляции в крайних их проявлениях, [18, 20, 52, 57, 58] и согласуются с литературными данными об универсальности СЭИ, возникающего при любых системных патологических процессах в организме [48, 104, 105, 234, 235].

Логическим завершением проведенных нами исследований в области диагностики протромботических состояний у пациенток с тромбофилией, явилось обоснование оригинальной концепции патогенеза тромбогенных осложнений гестации, с учетом приоритетной роли СЭИ.

Пусковым фактором к развитию СЭИ у этой категории больных является активация системы иммунитета, с выработкой аутоиммунных антител. Антитела вырабатываются не только в ответ на анионные фосфолипиды при АФС, как полагают некоторые исследователи [7, 51, 60,

112, 144, 154], но и на нуклеотидные замены при генетических формах тромбофилии.

Аутоиммунные антитела, при взаимодействии с соответствующими антигенами, формируют ЦИК, выполняющие роль первичных токсинов.

Откладываясь в стенке сосудов, ЦИК вызывают аутоиммунное воспаление, сопровождающееся выбросом провоспалительных цитокинов, повреждением клеточных мембран, нарушением межклеточного метаболизма, что приводит к накоплению МНМ и МСМ и выходом в кровотоки «закрытых» внутриклеточных антигенов, на которые, по принципу порочного круга, вновь начинают вырабатываться аутоантитела с формированием ЦИК.

Как показали наши исследования, беременность без сомнения является триггерным фактором прогрессирования СЭИ у пациенток с тромбофилией. Дополнительная антигенная нагрузка, обеспечиваемая присутствием антигенов отца, чужеродных для материнского организма, усиливает образование ЦИК, с последующей активацией всей цепочки неуправляемого образования МНМ и МСМ, запущенной исходной тромбофилией.

Развивается вторичная аутоагрессия, усиливается образование МНМ и МСМ, которые, вместе с иммунными комплексами, на этом этапе начинают выполнять роль вторичных токсинов, накапливаясь в кровотоке в концентрациях, значительно превышающих физиологические. Эндотоксикоз приобретает системный характер.

Системность проявлений СЭИ определяется неблагоприятным действием эндотоксинов по нескольким направлениям: происходит инициация внутреннего каскада гемокоагуляции через активацию фактора Хагемана (XII ф.) [52, 57, 70, 71, 218, 246, 253]; повреждение эндотелия сосудов с проявлением его прокоагулянтных свойств [39, 48, 104, 105, 234, 235]. Сочетание этих патологических явлений становится основой развития синдрома диссеминированное внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), конкретная характеристика которого будет зависеть от стадии СЭИ: при

остром СЭИ ДВС крови может доходить до уровня тотального тромбгеморрагического синдрома, тогда как при затяжном течении эндотосикоза диссеминированное свертывание крови будет проявляться системной гиперкоагуляцией или иметь местные проявления в виде локализованных тромбозов и связанных с ними осложнений гестации.

Кроме того, очевидно, что накопление эндотоксинов в организме матери неизбежно будет оказывать непосредственное токсическое воздействие на плод.

В процессе изучения патогенеза формирования тромбозов у пациенток с тромбофилией, мы обратили внимание на утверждение некоторых исследователей о ведущей роли вирусной инфекции герпетической группы в формировании коагулопатии у этой категории больных [86, 91, 96, 102, 112, 121].

Обследование пациенток основной и контрольной групп на наличие и степень активации ВПГ и ЦМВ показало, что более чем в 50% случаев вирусная инфекция отсутствовала, как в той, так и в другой группе, что не влияло на выраженность СЭИ и величину ИПК. Этот факт опровергает мнение о первостепенной роли вирусной инфекции в формировании тромботических осложнений гестации.

Следующим этапом наших исследований был подбор оптимального комплекса лечебных мероприятий, направленных на профилактику неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с тромбофилией.

С учетом выявленных нарушений гомеостаза у этой категории больных, терапия должна быть направлена на коррекцию коагулопатии в патогенетически значимых звеньях системы свертывания крови и степени выраженности СЭИ.

При выборе вариантов антикоагулянтной терапии мы учитывали несколько обстоятельств:

- безопасность для матери и плода;
- необходимость комплексного воздействия на систему гемостаза,

- прогнозируемая активность
- отсутствие обязательного мониторинга

Было проведено рандомизированное исследование трех групп противотромботических препаратов: НМГ (клексан, фраксипарин), НМГ в сочетании с дезагрегантами (препараты ацетилсалициловой кислоты - тромбоасс) и гепариноидов (сулодексид). Препараты исследуемых групп, как известно, имеют разные точки приложения при воздействии на систему гемостаза.

Антикоагулянтное действие НМГ обусловлено, в первую очередь, ингибированием Ха фактора при отсутствии влияния на первичное звено гемостаза и систему фибринолиза.

Препараты ацетилсалициловой кислоты, являясь дезагрегантами, в сочетании с НМГ позволяют оказывать противотромботическое воздействие как на коагуляционный, так и на тромбоцитарный гемостаз.

Отличительным свойством препаратов из группы гепариноидов является их комплексное воздействие на тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз, систему фибринолиза в сторону активации и функциональное состояние эндотелия, за счет восстановления нормальной плотности отрицательного электрического заряда [23, 72, 75, 91, 194, 201, 216, 239, 240, 246]. Другими словами, по механизму действия гепариноиды занимают промежуточное положение между вазопротекторами, гепаринами, дезагрегантами и активаторами фибринолиза, оказывая влияние на все эти звенья системы гемостаза комплексно, но несколько слабее, чем представители каждой из перечисленных групп препаратов в отдельности.

Эффективность и переносимость терапии мы оценивали по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии: состояния системы гемостаза и характера кровообращения в системе мать-плацента-плод, которые контролировались до начала терапии и через 2 - 3 недели лечения.

Структура и тяжесть гестационных осложнений оценивались на протяжении беременности.

В результате исследования были определены достоверные различия в противотромботическом воздействии препаратов различных групп.

На фоне лечения НМГ отмечалось умеренное снижение ИПК (с  $1,58 \pm 0,07$  до  $1,25 \pm 0,06$  при  $p < 0,001$ ), при сохранении выраженной прокоагулянтной активности эндотелия и высокой агрегационной активности тромбоцитов, что имело неблагоприятное прогностическое значение в плане тромбозов микрососудистого русла. Эффективность терапии составила 64%.

При сочетании НМГ с препаратами ацетилсалициловой кислоты помимо более значимого снижения ИПК (с  $1,74 \pm 0,06$  до  $1,26 \pm 0,05$  при  $p < 0,001$ ), отмечалось умеренное снижение агрегационной активности тромбоцитов, при сохранявшемся высоком прокоагулянтном потенциале эндотелия. Эффективность этого варианта терапии составила 79%.

На фоне терапии сулодексидом было достигнуто максимальное снижение ИПК (в 2 раза по сравнению с исходным уровнем), при значительном уменьшении количества десквамированных эндотелиоцитов (в 1,8 раза) и восстановление нормальной агрегационной активности тромбоцитов ( $p < 0,001$ ). Эффективность терапии сулодексидом составила 88%.

Оценивая течение беременности и состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток с тромбофилией на фоне терапии различными противотромботическими препаратами, также было отмечено преимущество гепариноидов.

По нашим данным, на фоне терапии сулодексидом, ПН не развилась совсем в 45,7% случаев, формирование тяжелых форм ПН (суб- и декомпенсированная) отмечались у 13% пациенток.

При монотерапии НМГ отсутствие ПН отмечено только у 19,8% пациенток, тяжелые формы (суб- и декомпенсированные) были зарегистрированы более чем в половине случаев (53,5%).

При терапии НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты (тромбоасс) так же, как и по результатам исследования системы

гемостаза, получены промежуточные результаты. Без ПН беременность протекала у 37,6% пациенток, тяжелые формы были диагностированы в 29,9%.

При изучении частоты развития гипертензивных осложнений беременности на фоне терапии препаратами различных групп, было отмечено, что на фоне терапии гепариноидами (сулодексид) гораздо реже развивался гестоз: в 7,5% случаев, тогда как на фоне терапии НМГ в 35% случаев, при лечении НМГ в сочетании с препаратами ацетилсалициловой кислоты в 15,7%.

Таким образом, сравнение результатов различных вариантов противотромботической терапии у пациенток с тромбофилией показывает, что НМГ у этой категории больных не оказывают патогенетического воздействия на состояние коагуляции и не могут использоваться в качестве монотерапии, т.к. недостаточно эффективно профилактируют тромбогенные осложнения гестации, что противоречит мнению ряда исследователей [45, 48, 49, 150, 151, 152, 156].

Препаратами выбора, по нашим данным, являются гепариноиды, т.к. оказывая патогенетическое воздействие на все звенья системы гемостаза, позволяют существенно снизить удельный вес тяжелых осложнений гестации (патент на изобретение № 2367446 от 20.09.2009г., медицинская технология № 2010/246 от 25.06.2010г.).

У пациенток с тромбофилией может рассматриваться также сочетанная терапия НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты, особенно во время беременности, с учетом воздействия на первичное и коагуляционное звенья гемостаза, однако эффективность этого варианта лечения в 1,5 раза уступает терапии гепариноидами (сулодексид).

Сохраняющиеся гиперкоагуляционные нарушения на уровне высокого риска тромбозов (ИПК > 1) и формирование ПН с нарушением кровообращения в маточно-плацентарном и/или плодово-плацентарном

русле были основанием для применения методов ЭТ, с учетом ведущей роли СЭИ в патогенезе тромбофилии.

В последние годы методы ЭТ стали с успехом применяться в акушерской практике для лечения таких серьезных осложнений беременности, как тяжёлый гестоз, преэклампсия, КАФС [15, 48, 242, 251]. Однако данные о применении ЭТ в более легких случаях, для профилактики тромбогенных осложнений гестации, в современной литературе отсутствуют.

Из методов ЭТ на прегравидарном этапе мы использовали ПА, при беременности - ПА и КГС. Эффективность терапии оценивалась до и после курса лечения по динамике ИПК, степени выраженности СЭИ и проявлений эндотелиальной дисфункции, а так же состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод при беременности.

Анализируя результаты лечения с применением ПА на прегравидарном этапе, отмечено существенное уменьшение активности СЭИ (нормализация ЛИИ, значительное снижение ИА и ИСЛК) и, как следствие, достоверное снижение ИПК (ниже 1) в 87,9% случаев.

Неравнозначные результаты получены при сравнении эффективности терапии КГС и ПА при беременности.

После ПА было отмечено достоверное уменьшение концентрации МНМ и МСМ только в плазме крови, при стабильном их содержании на эритроцитах, тогда, как после КГС зарегистрировано выраженное снижение МНМ и МСМ как в плазме крови, так и на эритроцитах, что приводило к более значимому снижению ИПК (уровень ИПК менее 1 был достигнут в 55% случаев после КГС и только в 33,7% после ПА).

Эффективность воздействия ПА на степень выраженности СЭИ и гемостатический потенциал составила 70,8%, КГС – 92,2%.

Следствием этого явилась и неоднородность влияния ПА и КГС на состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод, оцененного методом доплерометрии. После проведения КГС произошла нормализация

кровоотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле в 76,4% случаев, тогда, как после применения ПА только в 61,6% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать заключение, что методы эфферентной терапии должны включаться в комплекс лечения пациенток с тромбофилией, с учетом их патогенетического воздействия на СЭИ, играющий ключевую роль в развитии тромбогенных осложнений гестации.

Предпочтительным, однако, у этого контингента больных, особенно во время беременности, является метод КГС, т.к. он обеспечивает более эффективную детоксикацию, возвращает антикоагулянтные свойства эндотелию, что приводит к снижению общего коагуляционного потенциала и, в свою очередь, улучшает кровообращение в маточно-плацентарно-плодовом русле.

Кроме того, при проведении КГС не требуется выведения плазмы крови и последующего плазмозамещения, что немаловажно во время беременности осложненной тромбофилией.

Интересные результаты получены при анализе исходов беременности у пациенток с развившейся субкомпенсированной формой ПН после применения различных сочетаний медикаментозной и эфферентной терапии.

Обращало на себя внимание, что во всех подгруппах антикоагулянтной терапии эффективность метода КГС значительно превосходила эффективность ПА.

В подгруппе лечения НМГ в сочетании с КГС беременность доносили до доношенного срока 40,4% пациенток, что в 1,9 раз больше, чем в сочетании с ПА (20,6%); при комбинации НМГ с дезагрегантами и КГС зарегистрировано 53,2% срочных родов по сравнению с 21,9% в комплексе с ПА (в 2,4 раза больше); у пациенток, получавших сулодексид в сочетании с КГС, отмечен самый высокий процент срочного родоразрешения – 69,6% , что в 1,6 раза больше, чем в сочетании с ПА (44%).

Число преждевременных и ранних родов во всех 3 подгруппах



противотромботической терапии в сочетании с КГС значительно ниже, чем в сочетании с ПА (46,1% против 69,1%).

Таким образом, оптимальным сочетанием комплексной терапии тромбофилии является комбинация гепариноидов и КГС, позволяющая не только существенно снизить удельный вес гестационных осложнений, но и увеличивать срок гестации на момент родоразрешения.

Далее мы оценили эффективность патогенетически обусловленной прегравидарной коррекции тромбофилии, сравнив течение и исходы беременности у пациенток, с наличием или отсутствием таковой.

Обращало на себя внимание, что у пациенток, получивших прегравидарную подготовку с эффектом (ИПК < 1) беременность протекала более гладко, по сравнению с пациентками, вступившими в беременность при ИПК > 1.

Достоверно реже в группе прегравидарной коррекции тромбофилии регистрировалась угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями и/или ретрохориальной гематомой, ранний и поздний самопроизвольный выкидыш, регрессирующая беременность.

Субкомпенсированные формы ПН после подготовки к беременности сформировалась лишь у 15,4% пациенток, тогда как без таковой в 25,4% случаев, при разнице отличий  $p < 0,05$ ; RR 2,3 < 5,3 < 11,6; OR 1,71 < 2,24 < 2,94.

Что касается сроков родоразрешения, то после проведения прегравидарной подготовки срочные роды встречались в 2,2 раза чаще, чем без нее.

Напротив, преждевременные и ранние роды в группе прегравидарной коррекции тромбофилии регистрировались значительно реже, в 2,5 и 1,8 раза соответственно. Сверхранних родов в группе прегравидарной подготовки отмечено не было, при ее отсутствии роды в сроках 22 – 27 недель беременности произошли в 4,1% случаев.

Таким образом, наши исследования показали, что проведение прегравидарной коррекции тромбофилии позволяет существенно снизить

неблагоприятные перинатальные исходы, что согласуется с мнением большинства исследователей [6, 13, 15, 28, 45, 50, 79, 84, 86, 116, 126, 143, 147, 152, 171, 187, 194].

Морфологическое исследование последов подтвердило адекватность прегравидарной коррекции тромбофилии и продолжающейся патогенетической коррекции ее во время беременности: отмечено подавлением проявлений ДВС-синдрома в плодовом и материнском руслах кровообращения, отсутствие дисхроноза в дифференцировке структур ворсинчатого хориона и дегенеративно-дистрофических изменений на уровне стромального компонента ворсин, активация компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии сосудов дифференцированных терминальных ворсин.

Проведенные исследования и полученные результаты позволили нам сформировать клинические протоколы ведения пациенток с тромбофилией как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

Прежде всего, были определены категории пациенток, подлежащих обследованию на наличие тромбофилии различного генеза, куда вошли:

Пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом:

- прием оральных контрацептивов
- первичное бесплодие
- неудачи ЭКО
- одно и более самопроизвольное прерывание беременности по типу выкидыша или регресса
- антенатальная гибель плода на разных сроках гестации
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- первичная суб - и декомпенсированная ПН с исходом в СЗРП различной степени выраженности
- раннее начало гестоза
- тяжелые гестозы, вплоть до преэклампсии и эклампсии
- HELLP-синдром

Пациентки с отягощенным соматическим анамнезом:

- венозные и артериальные тромбозы, локализация которых определяет соответствующие клинические проявления (инсульт, инфаркт и ишемия любой локализации, сетчатое ливедо, тромбофлебиты)
- ТЭЛА
- аутоиммунные заболевания (АИТ, СКВ, ИТП и т.п.) гематологические нарушения – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.
- головные боли мигреноподобного характера
- наличие у родственников тромбофилических состояний (особенно в молодом возрасте)

Пациентки с осложненным течением настоящей беременности:

- угроза прерывания с ранних сроков с кровомазанием и/или образованием ретрохориальных гематом,
- первичная суб- и декомпенсированная ПН с НМПК различной степени и/или СЗРП различной степени,
- раннее начало гестоза,
- тромбозы любой локализации.

Обследование и коррекцию выявленных нарушений пациенткам, относящимся к этим категориям предпочтительно проводить на прегравидарном этапе, при отсутствии такой возможности – по мере обращения, в любом сроке беременности.

Диагностика тромбофилий должна проводиться по нескольким направлениям: определение АФА, генетических полиморфизмов и исследование системы гемостаза (рис. 7.1).

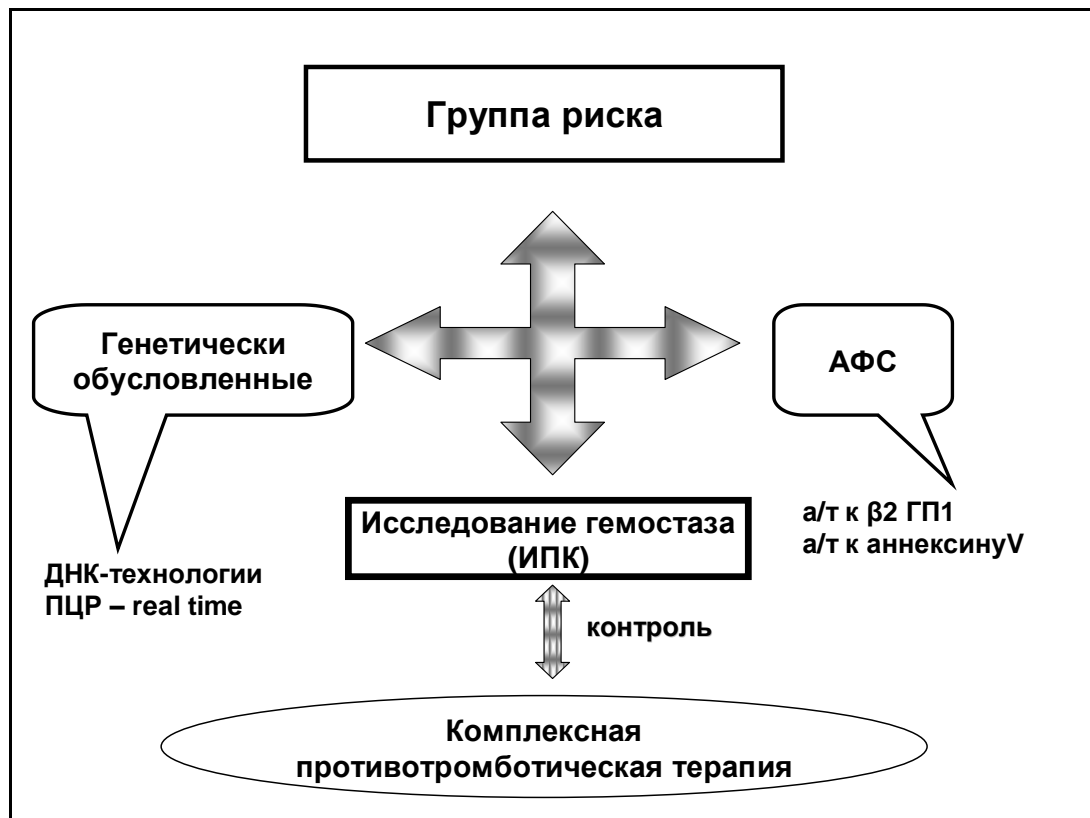


Рисунок 7.1. Алгоритм диагностики тромбофилии

После установления диагноза и получения представлений об исходном состоянии гемокоагуляции, пациенткам должна проводиться адекватная противотромботическая терапия, направленная на стабилизацию во всех звеньях системы гемостаза, предпочтительно препаратами из группы гепариноидов (сулодексид) (рис. 7.2.).

В случае отсутствия положительного эффекта от проводимой противотромботической терапии на прегравидарном этапе (ИПК > 1), в комплекс лечения необходимо включить методы ЭТ. Зачатие допускается при снижении ИПК < 1.

При беременности продолжается базовая противотромботическая терапия, начатая на прегравидарном этапе (гепариноиды!) под контролем ИПК и УЗИ с доплерометрией с 16 недель (рис.7.3.).

## Преграavidарный этап

За 1 – 2 месяца до  
планируемой  
беременности:

- Антикоагулянты:  
(предпочтительно  
сулодексид)
- Контроль ИПК до начала  
лечения и 1 раз в 2 – 3  
недели на фоне терапии

При высоких  
значениях ИПК  
( $> +1,0$ )

- Методы эфферентной  
терапии  
(предпочтительно КГС)
- Контроль ИПК до и  
после курса ЭТ

*Зачатие рекомендуется при снижении ИПК  
до 1 и менее, на фоне антикоагулянтной терапии*

Рисунок 7.2. Протокол проведения преграavidарной подготовки

**Гепариноиды (сулодексид 500 - 1000 ЛЕ/сут)**  
(контроль ИПК 1 раз в 2 – 3 недели)

**РОСТ ИПК**



**Гепариноиды + НМГ (клексан 40 мг/сут, фраксипарин 30 мг/сутг) и/или дезагреганты (тромбоасс 50 мг/сут)**

**СУБКОМПЕНСИРОВАННАЯ ПН**



**КГС 2 сеанса на курс с промежутком в 1 – 2 дня**  
(контроль ИПК до и после курса КГС)

***!Профилактические госпитализации 1 раз в  
триместр***

Рисунок 7.3. Протокол ведения беременности у пациенток с тромбофилией

В случае прогрессирования коагулопатии (рост ИПК в динамике), возможна комбинация противотромботических препаратов. С учетом необходимости усиления воздействия на определенное звено гемостаза (тромбоцитарное, внутреннее звено), гепариноиды можно сочетать с препаратами направленного действия (ацетилсалициловая кислота, НМГ).

При формировании субкомпенсированных форм ПН к терапии подключаются эфферентные методы, предпочтительно КГС.

Антикоагулянтная терапия продолжается на протяжении всей беременности. Доза и комбинация препаратов подбирается индивидуально, в зависимости от изменений в системе гемостаза (ИПК). Препаратами выбора является группа гепариноидов, однако при стойком повышении ИПК до 2,0 и более показано усиление противотромботической терапии препаратами направленного действия, в зависимости от выявленных генетических полиморфизмов.

Таким образом, основные принципы ведения пациенток с тромбофилией можно сформулировать следующим образом:

1. Диагностика тромбофилий должна проводиться одновременно по нескольким направлениям: определение АФА, генетических полиморфизмов и исследование системы гемостаза.
2. После установления диагноза и получения представлений об исходном состоянии гемокоагуляции, пациенткам должна проводиться адекватная противотромботическая терапия, направленная на стабилизацию во всех звеньях системы гемостаза.
3. Лечение необходимо начинать на прегравидарном этапе и продолжать на протяжении всей беременности, под контролем общего свертывающего потенциала крови и состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод.
4. При сохранении протромботической направленности системы гемостаза и формировании субкомпенсированных форм ПН, в комплекс лечения

необходимо включать эфферентные методы, с учетом их патогенетического воздействия на СЭИ.

С целью оценки качества разработанного алгоритма ведения пациенток с тромбофилией различного генеза, мы проследили состояние их новорожденных детей на момент рождения и в течение раннего неонатального периода. Кроме того, учитывая генетический характер патологии свертывания крови, мы изучили особенности гемостаза у этой категории детей.

При анализе результатов исследования отмечено, что более чем в половине случаев (59,1%) у матерей с тромбофилией, после проведенной комплексной терапии, родились дети в удовлетворительном состоянии (8/9 и 7/8 баллов по Апгар), что сравнимо с группой контроля (68,2%,  $p > 0,05$ ).

Параметры физического развития этой категории новорожденных в основном не имели достоверных отличий от детей условно здоровых женщин, за исключением увеличения частоты встречаемости гипотрофического варианта СЗРП.

Формирование патологических синдромов периода адаптации зарегистрировано у 53% новорожденных, что обусловлено, на наш взгляд, перенесенной внутриутробно гипоксией, связанной с коагулопатией матери.

Исследование системы гемостаза у этих новорожденных продемонстрировало достаточную стабильность тромбоцитарного звена с умеренной гиперкоагуляцией во внутреннем каскаде и компенсаторной активацией фибринолиза, что, вероятнее всего, можно связать с имеющимися у матери дефектами гемостаза, обусловленными наличием генетических полиморфизмов.

Принимая во внимание высокий удельный вес пациенток с тромбофилией среди всех беременных группы высокого риска, являющегося основным контингентом нашего института, мы оценили вклад состояния новорожденных у этой категории больных в перинатальные показатели института в целом, сравнив частоту встречаемости патологических

синдромов периода адаптации детей в 2003г, до проведения научного исследования, и в 2009г., на фоне предложенных комплексных лечебно-диагностических мероприятий.

Отмечено увеличение доли доношенных новорожденных в 2009 г. при умеренном снижении процента недоношенных; снижение удельного веса детей с СЗРП и морфофункциональной незрелостью.

Сравнительный анализ частоты формирования у новорожденных патологических синдромов периода адаптации показал, что в 2009г. почти в 2 раза реже рождались дети с асфиксией различной степени выраженности; достоверно снизился удельный вес дезадаптации ССС, отечно-геморрагического синдрома. В 1,2 раза снизилась частота встречаемости церебральной ишемии 2-3 степени, характеризующая тяжесть перенесенной внутриутробной гипоксии.

Таким образом, оптимальный комплекс лечебно-диагностических мероприятий пациенткам с тромбофилией как на прегравидарном этапе, так и во время беременности, позволяет не только вынашивать беременность до более доношенного срока, но и иметь детей, способных более адекватно адаптироваться в ранний неонатальный период.



## ВЫВОДЫ

1. При исследовании генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, у пациенток группы высокого риска развития перинатальных осложнений в 14,5% случаев диагностирована генетическая гипергомоцистеинемия (MTHFR-C677), в 11,6% – мутация в гене фибриногена (FGB-455), в 9,3% – мутация в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), в 5,5% - мутация протромбина (F2-20210), в 4,6% - мутация в гене ITGB3 (рецептора мембраны тромбоцитов), в 1,2% - мутация Лейдена (F5). Антифосфолипидный синдром при отсутствии генетических полиморфизмов диагностирован в 26,4% случаев. Сочетание антифосфолипидного синдрома с генетическими формами тромбофилии установлено в 27% случаев.

Волчаночный антикоагулянт определялся у всех обследованных больных, сочетаясь с различными формами тромбофилий на уровне высокого риска тромбозов ( $> 1$ ).

2. В результате углубленного изучения системы гемостаза у пациенток с различными формами тромбофилии доказано, что волчаночный антикоагулянт не относится к специфичным антифосфолипидным антителам, а является, по сути, интегральным показателем коагуляции, отражающим суммарные коагулопатические изменения у пациенток с тромбофилией различного генеза, свидетельствующие о повышении общего свертывающего потенциала крови во всех звеньях системы гемостаза. Полученный в результате математической обработки данных гемостазиограмм пациенток с тромбофилией любого генеза, интегральный показатель коагуляции позволяет не только получить достоверную информацию о состоянии свертывающей системы у этой категории больных на этапе диагностики, но также планировать и контролировать лечебные мероприятия

3. Доказана основополагающая роль синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе формирования тромбозов у пациенток с тромбофилией, что позволило сформировать концепцию патогенеза

тромбогенных осложнений гестации у этой категории больных, заключающуюся в развитии последовательных патофизиологических изменений гомеостаза в ответ на первичную аутоагрессию, приводящих к прогрессированию и генерализации синдрома эндогенной интоксикации, что сопровождается активацией прокоагулянтных свойств эндотелия, инициацией внутреннего каскада гемостаза и непосредственному токсическому воздействию на плод. Все эти изменения в конечном итоге реализуются в развитие тяжелых гестационных и перинатальных осложнений, ассоциированных с тромбозами.

4. Предложены для скринингового исследования риска развития тромбогенных осложнений гестации лейкоцитарные индексы клеточной реактивности, позволяющие с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) оценить степень выраженности синдрома эндогенной интоксикации у пациенток с различными формами тромбофилии и интегральный показатель коагуляции, характеризующий суммарные гиперкоагуляционные нарушения при тромбофилии любого генеза (чувствительность 86%, специфичность 76%, эффективность 81%). Высокая информативность и доступность определения перечисленных показателей, позволяет эффективно прогнозировать развитие тромбоопасных состояний у пациенток с тромбофилией как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

5. Доказано, что препаратами выбора для проведения антикоагулянтной терапии у пациенток с тромбофилией являются гепариноиды, т.к. оказывая комплексное воздействие на все звенья системы гемостаза, превосходят по эффективности как низкомолекулярные гепарины (в 1,7 раза), так и сочетанное применение низкомолекулярных гепаринов и дезагрегантов (в 1,5 раза).

Из методов эфферентной терапии, оказывающих прямое детоксикационное воздействие, при беременности предпочтительным является метод карбогемосорбции, сравнительная эффективность которого против плазмафереза составила 59,9% в пользу карбогемосорбции.

При условии проведения комплексной терапии тромбофилии с применением гепариноидов и экстракорпоральной детоксикации, начиная с прегравидарного этапа, в 1,6 раза реже отмечено формирование субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности, в 2,3 раза зарегистрировано больше родов в сроке доношенной беременности.

При формировании субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности, сочетанное применение гепариноидов и карбогемосорбции позволило в 1,7 раза увеличить удельный вес срочных родов.

Проведенные исследования и полученные результаты позволили сформировать клинические протоколы ведения пациенток с тромбофилией на прегравидарном этапе и во время беременности.

6. Результаты морфологического исследования последов от доношенной беременности у пациенток, комплексная терапия тромбофилии которым начиналась с прегравидарного этапа и продолжалась во время беременности, характеризовались подавлением проявлений ДВС-синдрома в плодовом и материнском руслах кровообращения, отсутствием дисхроноза в дифференцировке структур ворсинчатого хориона и дегенеративно-дистрофических изменений на уровне стромального компонента ворсин, активацией компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии сосудов дифференцированных терминальных ворсин.

Особенностью плацент от пациенток, не получивших прегравидарной коррекции тромбофилии, является значительное увеличение структурных нарушений в виде диссоциированного созревания ворсинчатого хориона.

Нормализация гемостаза на этапе плацентации обеспечивает адекватный ангиогенез сосудов, что на поздних этапах беременности послужило морфологической основой для формирования полноценных компенсаторно-приспособительных сосудистых реакций.

7. Показано, что своевременная и адекватная стабилизация гемостатического потенциала у беременных в сочетании с патогенетическим воздействием на проявления синдрома эндогенной интоксикации позволили

увеличить долю доношенных детей у этой категории больных в 2,3 раза, причем более чем в половине случаев (59,1%) дети рождались в удовлетворительном состоянии (8/9 и 7/8 баллов по Апгар). Выявленные изменения гемограммы свидетельствовали о снижении адаптационных реакций у этой категории детей, что реализовалось в формирование патологических синдромов раннего неонатального периода, которые удалось минимизировать за счет своевременной диагностики и патогенетически обоснованной комплексной терапии материнской тромбофилии. Особенности системы гемостаза, в виде умеренной гиперкоагуляции, сопровождающейся активацией фибринолиза у этих детей, предположительно имели наследуемый характер, что требует дальнейшего изучения с исследованием генетических полиморфизмов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (бесплодие, длительный прием оральных контрацептивов, неудачи экстракорпорального оплодотворения, привычное невынашивание беременности, перинатальные потери, отслойки плаценты, тяжелые формы плацентарной недостаточности, гестозов), эпизодами тромбозов в анамнезе, отягощенным семейным анамнезом по тромбозам, аутоиммунной патологией, осложненным течением текущей беременности (перманентная угроза прерывания с формированием ретрохориальных гематом, первичная плацентарная недостаточность, раннее начало гестоза) составляют группу высокого риска по тромбофилиям.

2. Всем пациенткам, относящимся к группе риска, показано обследование на наличие генетической и/или аутоиммунной тромбофилии в сочетании с диагностикой совокупных изменений в системе гемостаза.

3. Обследование и коррекцию выявленных нарушений пациенткам, относящимся к этим категориям предпочтительно проводить на прегравидарном этапе, при отсутствии такой возможности – по мере обращения, в любом сроке беременности.

4. После установления диагноза и получения представлений об исходном состоянии гемокоагуляции, пациенткам должна проводиться адекватная противотромботическая терапия, направленная на стабилизацию во всех звеньях системы гемостаза, предпочтительно препаратами из группы гепариноидов (сулодексид). Дозы препаратов должны подбираться индивидуально, в зависимости от гемокоагуляционных нарушений и корректироваться с учетом общего свертывающего потенциала крови (интегральный показатель коагуляции).

5. В случае отсутствия положительного эффекта от противотромботической терапии (интегральный показатель коагуляции  $>1$ , субкомпенсированная плацентарная недостаточность) в комплекс лечения необходимо включать эфферентные методы лечения, с учетом их влияния

на проявления синдрома эндогенной интоксикации. На прегравидарном этапе применяется среднеобъемный плазмаферез 2 – 3 сеанса на курс с промежутками в 4 – 5 дней, при беременности предпочтительнее карбогемосорбция, 2 сеанса на курс с промежутком в 1 – 2 дня.

6. Если терапия начата на прегравидарном этапе, то зачатие допускается при снижении интегрального показателя коагуляции  $< 1$ .

7. При беременности продолжается базовая противотромботическая терапия, начатая на прегравидарном этапе (гепариноиды!), в непрерывном режиме под контролем интегрального показателя коагуляции и ультразвукового исследования плода с доплерометрией с 16 недель. В случае роста интегрального показателя коагуляции в динамике возможна комбинация противотромботических препаратов (гепариноиды + низкомолекулярные гепарины и/или дезагреганты).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (Оксидантный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В.В.Абрамченко. – СПб.: Деан, 2001.-400 с.
2. Айламазян, Э.К. Акушерство / Э.К.Айламазян. — СПб.: Специальная литература, 2007. — 493 с.
3. Айламазян, Э.К. Лечение сосудистых осложнений у больных инсулинозависимым сахарным диабетом во время беременности / Э.К.Айламазян, В.В.Петрищев, Е.В.Мозговая //Акуш. и гин.- 2000.- № 2.- С.18—22.
4. Анастасьева, В.Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности / В.Г.Анастасьева.- Новосибирск, 1997.- 501с.
5. Афанасьева, Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В.Афанасьева, А.Н.Стрижаков // Вопросы гин., акуш. и перинатолог. -2004.- № 2.- С. 7–13.
6. Баймурадова, С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.М.Баймурадова.- М., 2007.- 46 с.
7. Баркаган, З.С. Антикоагулянты волчаночного типа: клиническое значение, диагностика, лечение: метод. реком./ З.С.Баркаган, Л.П.Цывкина, Г.В.Сердюк и др. - Барнаул, 2001.- 22 с.
8. Баркаган, З.П. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома / З.П.Баркаган, А.П.Момот, Л.П.Цывкина // Акуш. и гин. – 2000. - № 3. – С. 47 – 51.
9. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С.Баркаган, А.П.Момот.- М., 2001. – 123с.

10. Баркаган, З.С. Комплексное использование скринингового и компенсирующего лебетоксового теста в выявлении волчаночного антикоагулянта / З.С.Баркаган, Г.В.Сердюк, Л.П.Цывкина // Тромбоз, гемостаз и реология. -2006.- № 4. - № 1. - С.5-8.
11. Баркаган, З.С. Методология диагностики и дифференцированной терапии антифосфолипидного синдрома / З.С.Баркаган, А.П.Момот, Г.В.Сердюк //Проблемы патологии системы гемостаза.- Барнаул: Изд-во Алтайвитамины, 2007 . - С. 23-29.
12. Баркаган, З.С. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома / З.С.Баркаган, А.П.Момот, Г.В.Сердюк. - М.: Ньюдиамед, 2003. - 45 с.
13. Баркаган, З.С. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / З.С.Баркаган, Е.Ф.Котовщикова, Г.В.Сердюк и др. // Сибирский медицинский журнал.- 2004.- № 5.- С. 62–68.
14. Башмакова, Н.В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома / Н.В.Башмакова, Н.В.Путилова, Л.А.Крысова.- Екатеринбург, 2007.- 190с.
15. Бицадзе, В. О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией : дис. ... д-ра мед. наук / В.О.Бицадзе. — М., 2003. — 268с.
16. Бокарев, И.Н. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение / И.Н.Бокарев, М.И.Бокарев //Клин. медицина.- 2002. – № 5.- С. 4-8.
17. Боровиков, В.П. Популярное введение в программу Statistica / В.П.Боровиков.- М.: Наука, 2000.- 269 с.
18. Бурлев, В.А. Маркеры эндотоксикации на фоне плазмафереза у больных после гистерэктомии / В.А.Бурлев, Т.А.Федорова, З.С.Зайдиева // Проблемы репродукции.- 2004.- N 4.- С.12-14.



19. Венцовский, Б.М. Гестозы: руководство для врачей / Б.М. Венцовский, В.Н.Запоржан, А.Я.Сенчук и др. – М.: МИА , 2005.- С.97—111.
20. Ветров, В.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике / В.В.Ветров //Эфферентная терапия. – 2008. – № 1.– С. 4-9.
21. Ветров, В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре / В.В.Ветров. - СПб.: Изд. СПбМАПО, 2003. - 130 с.
22. Воинов, В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез / В.А.Воинов. - М., 2006. - 300 с.
23. Воробьева, Н.А. Место концентрата антитромбина III в интенсивной терапии ДВС-синдрома / Н.А.Воробьева, Е.Л.Непорада, О.В.Турундаевская // Анестезиология и реаниматология. - 2007.- №2.- С.42-44.
24. Гениевская, М.Г. Антитела к фосфолипидам и невынашивание / М.Г.Гениевская, А.Д.Макацария // Вест. Рос. ассоц. акуш.- гин. – 2000. - № 1. – С.44 – 50.
25. Гланц ,С. Медико - биологическая статистика: пер. с англ./ С.Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
26. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И.Глуховец, Н.Г.Глуховец.- СПб., 2002. - 235с.
27. Гусак, В.К. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / В.К.Гусак, Э.Ц.Фисталь, И.И.Сперанский и др. // Клин. лаб. диагностика.- 2000.- № 10.- С. 36.
28. Давыдов, А.И. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / А.И.Давыдов, И.В.Игнатко, М.В.Рыбин // Вопросы гин., акуш. и перинатолог.- 2006.- №5.- С.68-74.

29. Доброхотова, Ю.Э. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша / Ю.Э.Доброхотова, Г.Т.Сухих, Л.З.Файзуллин // Рус. мед. журнал.- 2005.-№ 13.- С.1110—1113.
30. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В.Долгов, П.В.Свирин.- М.: Лабинформ, 2005. – 227 с.
31. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия / Н.Дрейпер, Г.Смит. - М.: Диалектика, 2007.- 912 с.
32. Енюков, И.С. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / И.С.Енюков.- М.: Наука, 2003. - 169 с.
33. Заболотских, И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей / И.Б.Заболотских, С.В.Синьков, И.А.Шапошников.- М.: Практическая медицина, 2007.- 335с.
34. Зайнулина, М.С. Тромбофилии в акушерской практике : методические рекомендации / М.С.Зайнулина, Е.А.Корнюшина, М.Л.Степанян и др.- СПб.: Издательство Н-Л, 2005.- 40 с.
35. Игнатко, И.В. Перинатальные исходы при дифференцированном подходе к акушерской тактике у женщин группы высокого риска / И.В.Игнатко, М.В.Рыбин, В.Д.Дуболазов // Мать и дитя : материалы VIII Рос. форума.- М., 2006.-С.98.
36. Капанадзе, М.Ю. Сочетание наследственного дефицита антитромбина III и антифосфолипидного синдрома у беременных с рецидивирующими тромбозами в анамнезе / М.Ю.Капанадзе // Акуш. и гин. – 2007. - № 3. – С. 57 – 58.
37. Кешежева, А.З. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности при тромбофилии / А.З.Кешежева, И.И.Гузов, Б.С.Ефимов и др.// Тромбоз, гемостаз, реология.- 2002. - № 4.- С. 22–26.

38. Кириенко, А.И. Тромбоэмболия лёгочных артерий: диагностика, лечение и профилактика / А.И.Кириенко, А.А.Матюшенко, В.В.Андреяшкин и др. // *Consillium medicum*.- 2001.- № 6.- С. 224–228.
39. Климов, В.А. Эндотелий при физиологической беременности / В.А.Климов// *Акуш. и гин.*- 2006.- № 5.- С.11—14.
40. Костюченко, А.Л. Эфферентная терапия / А.Л.Костюченко. - СПб.: ИКФ "Фолиант", 2000. - 432 с.
41. Костюченко, Г.И. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике : методические указания / Г.И.Костюченко, З.С.Баркаган. - М., 2003. - 20 с.
42. Кочетов, А.Г. Лабораторный мониторинг антикоагулянтной терапии / А.Г.Кочетов // *Лаборатория*.- 2000.- №2.- С.16-18.
43. Крысова, Л.А. Экстрагенитальные проявления антифосфолипидного синдрома у женщин с акушерской патологией / Л.А.Крысова, Н.В.Башмакова // *Мать и дитя : материалы VIII Рос.форума*.- М.,2006.- С.133.
44. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. –368 с.
45. Лапина, Е.Н. Течение беременности у женщин с наследственной тромбофилией и варикозной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н.лапина.-СПб., 2006.- 24 с.
46. Литманович, К.Ю. Проблемы безопасности и эффективности гемотрансфузионной терапии / К.Ю.Литманович, Е.А.Селиванов, И.Г.Дуткевич // *Эфферентная терапия*.- 2006.- №3.- С.37-47.
47. Макаров, О.В. Роль генетических факторов в развитии тромбофилии в акушерстве и гинекологии / О.В.Макаров, Л.А.Озолия, Н.Ю.Шполянская и др. // *Акуш. и гин.*- 2000.- №4.- С.7-9.
48. Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе, С.В.Акиньшина.- М.: МИА, 2006.- 412 с.

49. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике / А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе, С.В.Акиньшина.- М.: Медицинское информационное агенство, 2007.- 1064с.
50. Макацария, А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапии в акушерской практике / А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе. — М.: Триада-Х, 2003.-904с.
51. Макацария, А.Д. Тромбофилитические состояния в акушерской практике/А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе.- М.: РУССО, 2001.- 704с.
52. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме /М.Я.Малахова // Эфферентная терапия. -2000.- № 4.- С. 3 - 14.
53. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1997.- 304с.
54. Медицинские лабораторные технологии : справочник : в 2 т./под ред. А.И.Карпищенко.- СПб.: Интермедика, 1999.- Т.2.- 653с.
55. Милованов, А.П. О рациональной морфологической классификации нарушений созревания плаценты / А.П.Милованов // Архив патол. - 1998. - № 12. - С. 3 - 8.
56. Милованов, А.П. Патология системы мать—плацента—плод / А.П.Милованов.- М.: Медицина, 1999.- 310 с.
57. Мозговая, Е.В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика : учебно-методическое пособие / Е.В.Мозговая, О.В.Мальшева, Т.Э.Иващенко и др. – СПб.: Издательство Н-Л, 2003.-115с.
58. Момот, А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П.Момот.- СПб., 2006. – 123с.
59. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И.Назаренко, А.А.Кишкун.- М., 2006. – 231с.

60. Насонов, Е.Л. Антифосфолипидный синдром / Е.Л.Насонов. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
61. Насонов, Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома / Е.Л. Насонов // Тер. Архив. - 2003. - № 5. - С. 83-87.
62. Пакет программ, встроенный в Майкрософт Оффис Excell: руководство пользователя.- М., 2003.- 123с.
63. Папаян, Л.П. Новое в представлении процесса свертывания крови / Л.П.Папаян// Трансфузиология.- 2004. - № 3.- С. 7-22.
64. Пастернак, И. И. Мембранный плазмаферез в комплексе терапии эндогенной интоксикации диффузного перитонита аппендикулярного генеза у детей/ И.И.Пастернак, Б.М.Боднар, В.Л.Брожник и др. // Клин. хир. - 2004. - № 2. - С. 23 -25.
65. Пат. 2232028 Россия Способ лечения антифосфолипидного синдрома / Н.В.Путилова, Н.В.Башмакова, Л.А.Крысова, М.В.Сивова.- М., 2004.- 5с.
66. Пат. 2367446 Россия Способ профилактики тяжелых осложнений беременности у пациенток с тромбофилией /Н.В.Путилова, Л.А.Крысова, Н.В.Башмакова, М.В.Сивова.- М., 2009.- 3с.
67. Пат.2104552 Россия Способ доклинической диагностики антифосфолипидного синдрома по данным тромбоэластографии у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Н.В.Путилова, Л.Н.Юрченко, Н.В.Башмакова.- М.,1998.-3с.
68. Пестряева, Л.А. Лабораторная оценка тяжести аутоиммунного эндотоксикоза при беременности, осложненной гестозом / Л.А.Пестряева, Л.Н.Юрченко, Е.А.Шипицына и др.// Клин. лаб. Диагностика.- 2000.- № 10.- С.7.
69. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин / пер. с англ. В.П.Леонова. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.

70. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н.Петрищев, Т.Д.Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева.- СПб., 2003.- С.4—38.
71. Петрищев, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции / Н.Н.Петрищев, Т.Д.Власов, О.А.Капитонова// Врач-провизор-пациент : материалы ассамблеи.- М., 2003.- С.57.
72. Печерина, Л.В., Мозговая Е.В. Применение сулодексида с целью профилактики гестоза / Л.В.Печерина, Е.В.Мозговая //Мать и дитя : материалы VI Рос.форума.- М., 2004.- С.160—161.
73. Плоткин, Л.Л. Оценка показателей кровообращения и кислородтранспортной функции крови в зависимости от уровня эндогенной интоксикации / Л.Л.Плоткин, А.Г.Конашенков, А.С.Киршенштейн // Анестезиол. и реаним.- 2000. - № 2. - С. 35 -36.
74. Путилова, Н.В. Доклиническая диагностика антифосфолипидного синдрома и его коррекция у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук / Н.В.Путилова.- Уфа,1998.- 113с.
75. Путилова, Н.В. Способ профилактики и коррекции гестационных осложнений у пациенток с дефектами гемостаза: методические рекомендации /Н.В.Путилова, Н.В.Башмакова, М.В.Сивова.- М., 2010.- 34с.
76. Радзинский, В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В.Е.Радзинский, П.Я.Смалько.- М.: РУДН, 2002.- 165с.
77. Радзинский, В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е.Радзинский, А.П.Милованов.- М. : Медицинское информационное агентство, 2004.- 393 с.
78. Романенко, В. А. Вариабельность нейросонографических изменений при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга у

- доношенных новорожденных / В.А.Романенко, С.В.Попов //Вопр. гин., акуш. и перинат.- 2003.- № 2.- С.13-17.
79. Савельева, Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные и нерешенные вопросы / Г.М.Савельева // Вопросы гин., акуш. и перинат.-2004.- №3.- С. 7-12.
80. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева.- М.: Гэотар-Медиа, 2006.-303 с.
81. Сердюк, Г.В. Использование скрининговых противовесных тестов в диагностике антифосфолипидного синдрома / Г.В.Сердюк, А.П.Момот, Л.П.Цывкина // Омский научный вестник. -2005.- № 1. - С. 249-252.
82. Серов, В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности / В.Н.Серов // Русский Медицинский Журнал.- 2002.- №10.- С.340-343.
83. Серов, В.Н. Плацентарная недостаточность / В.Н.Серов // Трудный пациент.- 2005.- № 2.- С.4.
84. Серов, В.Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога : методические рекомендации / В.Н.Серов, Н.М.Пасман, В.Г.Стуров и др.- Новосибирск, 2007.- 66 с.
85. Серов, В.Н.Эклампсия: руководство для врачей / В.Н.Серов, С.А.Маркин, А.Ю.Лубнин.- М.: Мед. информ. агенство, 2002.- 464 с.
86. Сидельникова, В.М. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / В.М.Сидельникова //Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии /под ред. Т.А.Федоровой.- М., 2005.- С. 39–45.
87. Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность / В.М.Сидельникова, П.А.Кирющенко. — М.: Триада-Х, 2004.- 231с.
88. Сидельникова, В.М. Плацентарная недостаточность и возможности ее коррекции экстракорпоральными методами у беременных с привычным невынашиванием / В.М.Сидельникова, Т.А.Федорова, О.В.Рогачевский //Трансфузиология.- 2003.-N 3.-С.95-101.

89. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М.Сидельникова. - М.: Триада-Х, 2002.- 303 с.
90. Сидельникова, В.М. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и хронической энтеровирусной инфекцией / В.М.Сидельникова, А.В.Ледина// Гинекология.-2000.- №2.- С.72-76.
91. Тимохина, Т.Ф. Современный подход к ведению беременности и выбору тактики родоразрешения у женщин высокого риска перинатальных и материнских осложнений : дис. ... д-ра мед. наук / Т.Ф.Тимохина. - М., 2003.- 172с.
92. Титченко, Л.И. Значение комплексного доплерометрического исследования маточно-плодово-плацентарного кровообращения в оценке состояния внутриутробного плода/ Л.И.Титченко, Е.Е.Власова, М.А.Чечнева //Вестник Рос.ассоц. акуш.-гин. – 2000.-№ 1.- С. 18-21.
93. Ушкалова, Е.А. Проблемы безопасности лекарственных средств во время беременности / Е.А.Ушкалова //Трудный пациент .-2005.-№ 3.- С. 4-6.
94. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины : пер. с англ. / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер.- М., Медиа сфера, 1998.- 347 с.
95. Храмова, Л.С. Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / Л.С.Храмова// Вопросы гин., акуш. и перинатолог. -2004.- № 3.- С. 46-50.
96. Чайка, В.К. Антифосфолипидный синдром / В.К.Чайка, Т.Н.Демина. – Донецк : Норд-Пресс, 2004. - 236 с.
97. Чайка, В.К. Применение дискретного плазмафереза при лечении беременных с рецидивирующим генитальным герпесом / В.К.Чайка, Н.Н.Шемякина // Медико-социальные проблемы. - 2004. - № 2. - С. 33-37.



98. Чехонин, В.П. Экспериментальное моделирование перинатального гипоксически-ишемического поражения мозга/ В.П.Чехонин, С.В.Лебедев, Н.Н.Володин и др.// Вопросы гин., акуш. и перинатолог.- 2002.- №1.- С. 9-16.
99. Шабунина, Н.Р. Медико-технический стандарт морфологического исследования последа в родовспомогательном учреждении V уровня «Перинатальный центр» /Н.Р.Шабунина, В.Д.Головко//Перинатальная кардиология: сб. статей респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. - Екатеринбург, 1998.- С.191-200.
100. Шалина, Р.И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении/ Р.И. Шалина, Ю.В.Выхристюк, С.В.Кривоножко // Вопросы гин., акуш. и перинатолог.- 2004.- № 3.- С. 57-63.
101. Шалина, Р.И. Факторы риска церебральных нарушений у недоношенных детей/ Р.И.Шалина, Е.Б.Херсонская, М.А.Курцер// Проблемы беременности высокого риска.- 2002.-№ 6.- С.32-38.
102. Шаповаленко, С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации / С.А.Шаповаленко // Вестник Рос. ассоц. акуш.–гин.- 2001.- № 2.- С.43–47.
103. Шарапова, О.В. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения / О.В.Шарапова // Вопросы гин., акуш. и перинатолог.- 2003.-№2.- С.7-11.
104. Шилкина, Н.П. Сосудистая стенка и гемостаз / Н.П.Шилкина// Тромбоз, гемостаз и реология.- 2003.-№4. – С. 58 – 63.
105. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С.Шитикова.- СПб.: ГМУ, 2000.- 123с.
106. Эдокова, А.Б. Функциональное состояние плода в родах при фетоплацентарной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / А.Б.Эдокова.- М., 2001.- 45с.

107. Яблучанский, Н.И. Лейкоцитарные индексы клеточной резистентности / Н.И.Яблучанский, В.Л.Пимененко// Лабораторное дело.-1983.- №1.- С.60 – 61.
108. Alexander, G. R. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-97 rates for whites, hispanics blacks / G.R.Alexander, M.Kogan, D.Bader //Pediatrics. – 2003.- Vol.111.- P.61-66.
109. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001// J. Gynaecol. Obstet. -2002.- Vol.78, №2.- P.179-190.
110. American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Recurrent pregnancy loss. Patient Fact Sheet. Created February 2005. Accessed January 4, 2006.
111. Arulkumaran, S. Clinical obstetrics and gynaecology. Inherited thrombophilias / S.Arulkumaran.- Paris : Elsevier Company, 2003. – 528p.
112. Asherson, R.A. Antiphospholipid antibodies and infections/ R.A.Asherson, R.Cervera // Annals of the Rheumatic Diseases.- 2003.- Vol.62.- P.388-393.
113. Asherson, R.A. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome—molecular mimicry/ R.A.Asherson, Y.Shoenfeld // J. Rheumatol.- 2000.- Vol.27.- P.12-14.
114. Baschat, A.A. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restricted fetuses/ A.A.Baschat, U.Gembruch, C.P.Weiner et al.// Ultrasound. Obstet. Gynecol.- 2003.- Vol.22.- P.240.
115. Baschat, AA.Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance / A.A.Baschat, C.P.Weiner //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000.-Vol.182.- P.154.
116. Bates, S.M. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy /

- S.M.Bates, I.A.Greer, J.Hirsh et al. // *Chest.*- 2004.- Vol.126, №3.- P. 627–644.
117. Bazzan, M. Low molecular weight heparin during pregnancy / M.Bazzan, V.Donvito // *Thromb. Res.* — 2001. — Vol.101. — P.175-186.
118. Beer, A.E. Reproductive medicine program. Finch University of Health Science Chicago / A.E.Beer, J.K. Kwark // *Medical School.*- 2000.- Vol.123.- P.123.
119. Bellotti, M. Role of ductus venosus in the distribution of umbilical blood flow in fetuses during second half of pregnancy/ M.Bellotti, G.Penatti // *Am. J. Physiol. Heart. Circ.* – 2000.- Vol.279, №3.- P.1256-1263.
120. Bergqvist, D. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / D.Bergqvist, G.Agnelli, A.T.Cohen et al. // *N. Eng. J. Med.*- 2002.- Vol. 346.- P. 975–980.
121. Berman, J. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss / J.Berman, G.Girardi, J.E.Salmon // *J. Immunol.* — 2005. — Vol.174, №1. — P. 485—490.
122. Bick, R.L. Disorders of thrombosis and hemostasis. Clinical and laboratory practice / R.L.Bisk.- Lippincott : Williams & Wilkins, 2002. – 446p.
123. Blajchman, M.A. The Continuing Risk of Transfusion-Transmitted Infections / M.A.Blajchman, E.C.Vamvakas // *N. Eng. J. Med.*- 2006.- Vol.355.- P.1303-1305.
124. Blake, G.J. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation / G.J.Blake, P.M.Ridker // *Circ. Res.* – 2001.- Vol.89.- P.763-771.
125. Bloemenkamp, K.W. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels / K.W.Bloemenkamp, F.M.Helmerhorst, F.R.Rosendaal et al. // *Thromb. Haemost.* – 2003.- Vol.82, №3.- P.1024-1027.
126. Boda, Z. Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy / Z.Boda, P.Laszlo, G.Pfliegler et al. // *Orvosi Hetilap.* 2003.- Vol.139.- P.3113–1316.

127. Bosio, P.M. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance / P.M.Bosio, T.Wheeler, F.Anthony et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol.124.- P. 146-152.
128. Brail, D.J. Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease / D.J.Brail, N.Serrano, F.Zito // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2003.- Vol.23.- P.2063-2069.
129. Braunstein, J.B. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women / J.B.Braunstein // *Chest.*- 2006.- Vol.121.-P.906-920.
130. Brenner, B.R. Diagnostic Studies for Thrombophilia in Women on Hormonal Therapy and During Pregnancy, and in Children / B.R.Brenner, A.Kosch, M.Manco-Johnson et al. // *Arch.Pathol. Lab. Med.* – 2002. Vol.126.- P.1296-1303.
131. Cano, A. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy / A.Cano, W.M.Van Baa // *Maturitas.*- 2001.- Vol.4.- P. 17-38.
132. Carreiras, M.M. Preeclampsia and Na,K-ATPase activity of red blood cell ghosts from neonatal and maternal blood / M.M.Carreiras, T.Proverbio, F.Proverbio et al. // *Biol. Neonate.* - 2001. – Vol.34.- P.5-8.
133. Chambers, J.C. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia / J.C.Chambers, L.Fusi, I.S.Malik et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol.34.-P. 1607-1612.
134. Chan, W.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature / W.S.Chan, S.Anand, J.S.Ginsberg // *Arch. Intern. Med.*- 2000.- Vol.160.-P.191–196.
135. Clyburn, P. Obstetric anaesthesia/ P.Clyburn, R.Collis, S.Harries et al. — NY.: Oxford University Press, 2008.- 235p.

136. Couto, E. Methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation together with anticardiolipin antibody during pregnancy: a case report / E.Couto, R.Barini, M.L.Nomura et al. // *San. Paulo. Med. J.* — 2002. — Vol.120, № 5. — P. 152—153.
137. Cris, J.C. Low molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder / J.C.Cris, E.Mercier, I.Quere et al. // *Blood.* - 2004.- Vol.103.- P. 3695–3699.
138. Cuadrado, M.J. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome / M.J.Cuadrado // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 56. – P. 194 – 196.
139. Cushman, M. Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and Coagulation M.Cushman // *Amer. J. Cardiol.* – 2002.- Vol.90.- P.7-10.
140. Cushman, M. Hormone Replacement Therapy, Inflammation, and Hemostasis in Elderly Women Arterioscler / M.Cushman // *Thromb. Vase. Biol.*- 2009.- Vol.19.- P. 893-899.
141. Cushman, M. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis / M.Cushman // *J.A.M.A.*- 2005.- Vol. 292, №13.- P.1573-1580.
142. Danesh, J. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease / J.Danesh, D.Phil, J.G.Wheeler // *New Engl. J. Med.* – 2004.- Vol. 350, № 14.- P.1387-1397.
143. Daskalakis, G. Thrombosis prophylaxis after treatment during pregnancy / G.Daskalakis, A.Antsaklis, I.Papageorgiou et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1997. — Vol.74. — P.165-167.
144. De Carolis, C. Antithyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters / C. De Carolis, E.Greco, M.D.Guarino et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2004. — Vol. 52, №4. — P. 263—236.
145. De Loughery, T.G. Hemostasis and Thrombosis / T.G. DeLoughery. – NY.: Landes Bioscience, 2004.- 218p.

146. Dekker, G. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia /G.Dekker, B.Sibai // H .Lancet. – 2001. – Vol.145.- P.209-215.
147. Di Nisio, M. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome / M.Di Nisio, L.Peters, S.Middeldorp S// Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. —Vol.2, №18.- P.1234-1245.
148. Drife, J. Thromboembolism: Reducing maternal death and disability during pregnancy / J.Drife// Br. Med. Bull. — 2003. — Vol.1, № 67. — P. 177—190.
149. Duhl, A.J. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes / A.J.Duhl, M.J.Paidas, S.H.Ural et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2007.- Vol.197,№5.- P.4571–4575.
150. Ensom, M. Low molecular weight heparins in pregnancy / M.Ensom, M.D.Stephenson // Pharmacotherapy. — 1999. — Vol.19. — P.1013-1025.
151. Erkan, D. How much warfarin is enough in APS related thrombosis? / D.Erkan, M.D.Lockshin // Thromb. Res. — 2004. —Vol.114, № 5–6. — P. 435—442.
152. Fanquharson, R.G. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment / R.G.Fanquharson, S.Quenby, M.Greaves // Obstet. Gynecol.- 2002. -Vol.100. - P. 408–413.
153. Ferrero, V. Estrogen Receptor- $\alpha$  Polymorphisms and Angiographic Outcome After Coronary Artery Stenting / V. Ferrero //Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.- 2003.- Vol.23.- P.2223-2228.
154. Galli, M. Antiphospholipid antibodies and pregnancy/ M.Galli, T.Barbui // Best. Pract. Res. Clin. Haematol.- 2003.-Vol.16, №2.- P.211-225.
155. Galli, M. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests / M.Galli, T.Barbui /// Semin. Thromb. Hemost. — 2005. — Vol.1, № 31. — P. 17—24.

156. Gallus, A.S. Management options for thrombophilias / A.S.Gallus// Semin. Thromb. Hemost. — 2005. — Vol.31, №1. — P. 118—126.
157. Ginsberg, J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy / J.S.Ginsberg, I.Greer, J.Hirsh // Chest. — 2001. — Vol.119. — P.122-310.
158. Girolami, A. APC resistance, oral contraceptive therapy and deep vein thrombosis: settled and unsettled problems / A.Girolami, P.Simioni, D.Tormene // Haematologica. — 2000.- Vol.85, №3.- P. 225-226.
159. Goudev, A. Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women / A.Goudev, D.B.Georgiev, E.Koycheva // Maturitas.- 2002.- Vol. 43.- P. 49-53.
160. Gramellini, D. Doppler velocimetry and non stress test in severe fetal growth restriction / D.Gramellini, G.Piantelli, C.Verrotti et al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. — 2001.—Vol.23.- P.33-39.
161. Greer, I.A. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy / I.A.Greer, C.Nelson-Piercy // Blood.- 2005.- Vol.106.- P. 401—407.
162. Grodstein, E. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses<sup>1</sup> health study. A prospective, observational study / E.Grodstein, J.E.Manson, M.J.Stampfer // Ann. Intern. Med.- 2001.- Vol.135, №1.- P.1-8.
163. Harnish, D.C. The role of CBP in estrogen receptor cross-talk with nuclear factor-kB in Hep G2 cells / D.C.Harnish, M.S.Scicchitano, S.J.Adelman // Endocrinology.- 2000.- Vol.141.- P.3403-3411.
164. Heckbert, S.N.L. Estrogen estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis / S.N.L.Heckbert, R.N.Lemaitre, A.Reiner // J.A.M.A.- 2004.- Vol.292, №13,- P.1581-1587.
165. Heikkinen, J. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of pre-eclampsia / J.Heikkinen,

- M.Mottonen, K.Pulkki et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2001. – Vol.45.- P. 310-314.
166. Heinonen, S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery. A population based analysis / S.Heinonen, S.Saarikoski // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – Vol.654.- P. 407-410.
167. Helske, S. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies / S.Helske, P.Vuorela, O.Carpen et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – Vol.23.- P. 205-210.
168. Herrington, D. M.Estrogen Receptor Polymorphism Augments Effects of 1 Replacement Therapy on E-Selectin but Not C-Reactive Prot / D.M.Herrington, D.Howard, K.B.Brosnihan // *Circulation.* – 2002.- Vol.105.- P. 1879-1882.
169. Herrington, D.M. Effects of Estrogen on Thrombc and Inflammation / D.M.Herrington, K.P.Klein // *Rev. Cardiovasc. Med.*- 2002.- Vol.3, №1.- P. 41.
170. Hirschfielf, G.M. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule / G.M.Hirschfielf, M.B.Pepys // *Q. J. Med.* – 2003.- Vol.96.- P.793-807.
171. Hochfeld, M. Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome / M.Hochfeld // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.83, № 5. – P. 804 – 805.
172. Hodis, H.N. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial/ H.N.Hodis, W.J.Mack, R.A.Lobo // *Ann. Intern. Med.*- 2001.- Vol.135,№11.- P.939-953.
173. Howard, J.A. CARP. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment / J.A.Howard.- Paris : Informa UK Ltd, 2007. – 290p.



174. Hutton, B. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review / B.Hutton, R.Sharma, D.Fergusson et al . //BJOG.-2007.- Vol.114, №2.- P.134-142.
175. Jarvis, S. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study / S.Jarvis, S.V.Glinianaia, M.G.Torrioli et al.// Lancet.- 2003.- Vol.362.- P.1106.
176. Jiang, W.L. Investigation of viral pathogens contributing to habitual abortion/ W.L. Jiang, Z.Liu, Z.Q.Yang et al. //Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.- 2006.- Vol. 26, №7.- P.1020-1022.
177. Jick, H. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis / H.Jick, J.A.Kaye, C.Vasilakis-Scaramozza // BMJ. -2000.- Vol.321.- P.1190-1195.
178. Jindal, P. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review / P.Jindal, L.Regan, E.Fourkala et al. //Human Reproduction.- 2007.- Vol.22.- P.313-316.
179. Kemmeren, J. M. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis / J.M.Kemmeren, A.Algra, D.E.Grobbee // BMJ.- 2001.- Vol.323.- P. 131-134.
180. Kennon, S. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina / S.Kennon, C.P.Price, P.G.Mills // J. Amer. Coll. Cardiol.- 2001.- Vol.37.- P.1266-1270.
181. Khan, M. A. Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-U / M.A.Khan, A.M.Heagerty, H.Kitchener //QJM.- 2000.- Vol.93,№10.- P.699-700.
182. Koh, K. K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and Inflammation / K.K.Koh // Cardiovasc. Res.- 2002.- Vol.55.- P. 714-726.
183. Kujovich, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications/ J.L.Kujovich// Am. J. Obstet. Gynecol . -2004.-Vol.191.- P.412– 424.

184. Kunnas, T.A. Association of polymorphism of human  $\alpha$ -oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: a necroscopy study / T.A.Kunnas, P.Laippala, A.Penttila // *BMJ*. –2000.- Vol.321.- P.273-274.
185. Kupferminc, M.J. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy / M.J.Kupferminc, A.Eldor, N.Steinman et al // *N. Engl. J. Med.*- 2009.- Vol.340.-P. 9–13.
186. Larranaga, G.F. Soluble thrombomodulin levels among women with a history of recurrent pregnancy loss, with or without antiphospholipid antibodies / G.F.Larranaga, G.Remondino, B.S.Alonso et al. // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 2005. — Vol.1, № 16. — P. 31—35.
187. Lassere, M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy — a systematic review of randomized therapeutic trials / M.Lassere, M.Empson // *Thromb. Res.* — 2004. — Vol.114, №5—6. — P. 419—426.
188. Lawlor, D. Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors. British Women's Heart and Health Study / D.A.Lawlor, G.D.Smith, A.Rumley // *Thromb. Haemost.*- 2005.- Vol.93, №5.- P.955-963.
189. Lee, R.M. Homocysteine levels in women with antiphospholipid syndrome and normal fertile controls / R.M.Lee, M.A.Brown, K.Ward et al.// *J. Reprod. Immunol.* — 2004. — Vol. 63, №1. — P. 23—30.
190. Lehtimäki, T. Oestrogen receptor gene variation is a determinant of coronary reactivity in healthy young men / T.Lehtimäki, R.Laaksonen, K.M.Mattila // *Europ. J. Clin. Invest.*- 2002.- Vol.32, №6.- P.400-404.
191. Levi, M. Therapeutic Options in Patients with DIC and cancer / M.Levi // *Pathophysiol. Haemostas. Thrombos.*- 2003.-Vol.33, №1.- P. 46–48.
192. Lin, J.Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis/ J.Lin, P.August // *Obstet. Gynecol.* – 2005.- Vol.105.- P.182–192.
193. Lindqvist, P. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss- is based on solid evidence / P.Lindqvist, J.Merlo // *Thromb. Haemost.*- 2005.- Vol.3.- P.221–223.

194. Lindqvist, P. Thrombotic risk during pregnancy: a population study / P.Lindqvist, B.Dahlback, K. and Marsal // *Obstet. Gynecol.*- 1999.- Vol. 94.-P. 595–599.
195. Lobo, R. A. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism / R.A..Lobo, T.Bush, B.Carr // *Fertil. Steril.*- 2001.- Vol.76, №1.- P. 13-24.
196. Loscaho, J. Oxidative stress in endothelial cell dysfunction and thrombosis / J. Loscaho // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis J.* - 2002. - Vol. 32, N5-6. - P.359-360.
197. Lowe, G. D. O. Circulating inflammatory markers of cardiovascular and non-cardiovascular disease / G.D.O.Lowe // *J. Thromb. Haemost.* – 2005.- Vol.3.-P.1618-1627.
198. Lowe, G.D.O. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45— 64 years. Relationships to hormone replacement therapy / G.D.O.Lowe, M.Woodward, M.Vessey // *Thromb. Haemost.*- 2000.- Vol. 83, №4.- P. 530-535.
199. Lu, H. Association of Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia / H.Lu, T.Higashikata, A.Inazu // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*- 2002.- Vol. 22.- P.821-827.
200. Luyer, P. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women / P.Luyer, S.Khosla, W.G.Owen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001.- Vol.86.- P.3629-3634.
201. MacKay, A. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia / A.MacKay, C.Berg, H.K.Atrarrh // *Obstet. Gynecol.*- 2001.- Vol.97. - P.533–538.

202. Marai, I. Anticardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein I antibodies / I.Marai, A.Tincani, G.Balestrieri et al. // *Autoimmunity*. — 2005. — Vol. 38, №1. — P. 33—38.
203. Margaglione, M. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives / M.Margaglione, G.Cappucci, D.Colaizzo // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* - 2000.- Vol.20.- P.198-203.
204. Martinelli, I. Risk factors in venous thromboembolism / I.Martinelli // *Thromb. Haemost.* - 2001.- Vol.86.- P.395-403.
205. Mendelsohn, M. Physiological role of estrogen and Estrogen receptors in the cardiovascular system / M.Mendelsohn // *Cardiovasc Res.* -2002.- Vol.53, №3.- P.605-619.
206. Miesbach, W. The antiphospholipid syndrome / W.Miesbach, I.Scharrer // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2004. — Vol.129, №47. — P. 2547—2552.
207. Niemann-Jonsson, A. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-alpha expression / A.Niemann-Jonsson, P.Dimayuga, S.Jovinge // *Atheroscler. Thromb. Vase. Biol.* - 2000.- Vol.20, №10.- P.2205-2210.
208. Nishiguchi, T. Antiphospholipid syndrome: characteristics and obstetrical management /T.Nishiguchi, T.Kobayashi // *Curr. Drug Targets.* — 2005. — Vol.6, №5. — P. 593—605.
209. Pandey, M.K. An update in recurrent spontaneous abortion / M.K.Pandey, R.Rani, S.Agrawal // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2005.- Vol.272, №2.- P.95-108.
210. Pankow, J. S.Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study / J.S.Pankow, A.R.Folsom, D.Cushmanetal // *Atherosclerosis.* - 2001.- Vol. 154.- P.681-689.
211. Pare, G.Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury / G.Pare, A.Krust, R.H.Karas // *Circ. Res.* - 2002.- Vol.90.- P. 1087-1092.

212. Petrovic, D. Estrogen receptor dinucleotide (TA) polymorphism does not predict premature myocardial infarction in Caucasian women / D.Petrovic B.Peterlin // *Cardiology*. – 2003.- Vol.99,№3.- P. 163-165.
213. Pradhan, A.D. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease / A.D.Pradhan, W.J.Manson Polzin, J.N.Kopelman // *J.A.M.A.* – 2002.- Vol. 288.-P. 980-987.
214. Prestwood, K. M. The effect of different doses of micronized 17 beta-estradiol on C-reactive protein, interleukin-6, and lipids in older women / K.M.Prestwood, C.Unson, M.Kulldorff // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004.- Vol.59, №8.- P. 827-832.
215. Prestwood, K.M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial / K.M.Prestwood, A.M.Kenny, A.Kleppinger // *J.A.M.A.*- 2003.- Vol.290, №8.- P.1042-1048.
216. Queenan John, T. High&risk pregnancy / T.Queenan John T. – Paris, 2007. – 396 p.
217. Quenby, S. Effects of low -molecular- weight heparin unfractionated heparin on trophoblast function / S.Quenby, S.Mountfield, J.E.Cartwright et al. // *Obstet. Gynecol.*- 2004. -Vol.104.- P. -354–361.
218. Raffaell, De C. Endothelial dysfunctions and vascular diseases /C.De Raffaell.- NY.: Blackwell Publishing, 2007. – 416p.
219. Raghvendra, K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms / K.Raghvendra, E.K.Jackson // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.*- 2001.- Vol. 280.- P.365-388.
220. Reber, G. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies — when and how should they be measured? / G.Reber, P.de Moerloose // *Thromb. Res.* — 2004. — Vol.114, №5—6. — P. 527—531.
221. Rey, E. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis/ E.Rey, S.R.Kahn, M.David et al. // *Lancet.*- 2003. –Vol.362. - P. 901–908.
222. Ridker ,P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the

- prediction of cardiovascular disease in women / P.M.Ridker, C.H.Henneken, J.E.Buring // *New Engl. J. Med*- 2000.- Vol. 342.- P. 836-843.
223. Robert, W. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice/ W. Robert.- NY.: Colman and others, 2001.- 123p.
224. Robert, W. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice/W.Robert.- NY.: Colman and others, 2006.-125p.
225. Rodie, V.A. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series / V.A.Rodie, A.J.Tomson, F.M.Stewart et al.// *BJOG*.- 2002.- Vol.109.- P.1022–1024.
226. Ronin-Walknowska, E. Immunological aspects of premature termination of pregnancies / E.Ronin-Walknowska, O.Sipak-Szmigiel // *Med. Wieku Rozwoj.* — 2003. — Vol.7, №3. — P. 65—78.
227. Rosendaal, F.R. Estrogens, Progesterone and thrombosis / E.R.Rosendaal, A.V.Vlieg, B.X.Tanis // *J. Thromb. Haemost.*- 2003.-Vol. 1.- P.1371-1380.
228. Saa, P. Presymptomatic detection of prions in blood / P.Saa, J.Castilla, C.Soto // *Science*.- 2006.- Vol.313.- P.92-94.
229. Sailer, T. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis / T.Sailer, R.Vormittag, I.Pabinger // *Rheumatol.* —2005.- Vol. 32,№ 3.- P. 462-468.
230. Sanson, B.J. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review / B.J.Sanson, A.W.Lensing, M.H.Prins et al. // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol.81. — P.668-672.
231. Santoro, N. Textbook of Perimenopausal Gynecology / N.Santoro, S.R.Goldstein. — London, 2003.- 123p.
232. Scarabin, P.Y. Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk / P.Y.Scarabin, E.Oger, G.Plu-Bureau // *Lancet*.- 2003.- Vol. 362.- P.428-432.
233. Schneider, H.P.G. Climacteric Medecine – where do we go / H.P.G.Schneider, F.Naftoh.- London :Taylor&Fransis, 2005.- 234p.

234. Schuit, S.C.E. Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction / S.C.E.Schuit, H.H.S.Oei, L.C.M.Witteveen // *J.A.M.A.* - 2004. - Vol. 291. - P. 2969-2977.
235. Seelig, M.S. Benefits and risks of sex hormone replacement in postmenopausal women / M.S.Seelig, B.M.Altura, B.T.Altura // *J.Amer.Coll.Nutr.* - 2004. - Vol.23, №5. - P.482-496.
236. Skouby, S.O. HT : The new paradigm / S.O/Skouby // *V Международнй симпозиум по проблемам здоровья женщин и менопаузе.* - Италия, 2004. - 234с.
237. Spaanderman, M.E. Latent hemodynamic abnormalities in symptom-free women with a history of preeclampsia / M.E.Spaanderman, T.N.Ekharth, J.van Eyck et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol.182, №1. — P. 101—107.
238. Stork, S. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal / S.Stork, Y.T.van der Schouw, D.E.Grobbee // *Trends Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol.15. - P. 66-72.
239. Tarn, W.H. Low molecular weight heparin and thromboembolism in pregnancy / W.H.Tarn, K.S.Wong, P.M.Yuen et al. // *Lancet.* — 1999. — Vol.23. - P.353-932.
240. Tincani, A. Pregnancy Study Group of Italian Society of Rheumatology. Pregnancy and autoimmunity: Maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome / A.Tincani, C.B.Rebaioli, M.Frassi et al. // *Autoimmun Rev.* — 2005. — Vol. 4, №7. — P. 423—428.
241. Toorians, A.W. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people / A.W.Toorians, M.C.Thomassen, E.J.P.Magdeleyns // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* - 2003. - Vol.88. - P.5723-5729.
242. Tsai, A.W. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) / A.W.Tsai, M.Cushman, W.D.Rosamond // *Amer. J. Med.* —

- 2002.- Vol.113.- P.689-690.
243. Velayuthaprabhu, S. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion / S.Velayuthaprabhu, G.Archunan // *Ind. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol.59, №8. — P. 347—352.
244. Verspyck, E. Thrombophilias and vascular placental pathology. A survey of the literature / E.Verspyck, L.Marpeau // *Rev. Med. Int.* — 2005. — Vol.26, №2. — P. 103—108.
245. Vormittag, R. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism / R.Vormittag, T.Vukovich, V.Schonauer // *Thromb. Haemost.* — 2005.- Vol.93.- P. 488-493.
246. Walken, D. The use of LMWH in pregnancies at risk: new evidence or perception? / B.Walken // *Thromb. Haemost.* -2005.-Vol.3, № 4.- P. 778—779.
247. Walsh, B.W. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial / B.W.Walsh, S.Paul, R.A.Wild // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2000.- Vol.85.- P.214-217.
248. Wilson, W.A. Antiphospholipid syndrome / W.A.Wilson// *Rheum. Dis. Clin. of N. Amer.* — 2001. — Vol.27. — P.3.
249. Yasuda, S. Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway / S.Yasuda, M.Bohgaki, T.Atsumi // *Immunobiology.*- 2005.- Vol.210,№10.- P.775-780.
250. Yasuda, S. Pathogenic roles of anti-beta2-GPI antibody in patients with antiphospholipid syndrome / S.Vasuda // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* — 2004. — Vol.27, №6. — P. 373—378.
251. Youd, P. CMV infection and thrombosis: a causative association / P.Youd, J.Main, E.Jackson // *J. of Inf.*- 2003.- Vol.46, №2.- P.141-143.



252. Younis, J. For the LIVE-ENOX Investigators / J.Younis //J.Thromb. Haemost.- 2004.- Vol.32.-P.1538-1545.
253. Yates, J. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation : evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment/ J.Yates, E.Barrett-Connor, S.Barlas et al.//Obstet.Gynecol.- 2004.- Vol.103, №3.- P.440-446.