

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

www.gynecology.ru

Информация о репринтах можно получить в издательстве по адресу: info@irbis41.ru, тел. +7 (495) 649-54-95, факс +7 (495) 649-54-96, эл. почта: info@irbis41.ru.
Данная интернет-версия сайта была подготовлена с использованием технологии PDF-преобразования. Для полного использования всех функций сайта, в том числе для поиска, рекомендуется использовать версию сайта <http://www.gynecology.ru> в формате PDF.



Заключение Экспертного Совета по итогам обсуждения темы «Дискуссионные вопросы применения низкомолекулярных гепаринов в акушерстве»

Резюме

Антитромботическая терапия активно используется у беременных для лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений, у пациенток с искусственными клапанами, для профилактики потери плода у пациенток с антифосфолипидным синдромом, при плацента-ассоциированных осложнениях. В большинстве случаев нефракционированный гепарин стал наиболее часто используемым антикоагулянтом; в то же время в случае плацента-ассоциированных осложнений он используется вне одобренных показаний. В данной публикации обсуждается эффективность и безопасность использования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при плацента-ассоциированных осложнениях. НМГ эффективны, имеют благоприятный профиль безопасности, просты в использовании и ассоциированы с низкой частотой осложнений как у матери, так и плода.

Ключевые слова: беременность, плацента-ассоциированные осложнения, низкомолекулярные гепарины

Для цитирования: Заключение Экспертного Совета по итогам обсуждения темы «Дискуссионные вопросы применения низкомолекулярных гепаринов в акушерстве». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):461–469. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.244>.

Advisory Board conclusion following the discussion "Controversial issues of low molecular weight heparins use in obstetrics"

Abstract

Antithrombotic therapy is often used during pregnancy for the treatment and prevention of venous thromboembolism, systemic embolism in patients with heart valve prostheses, for prevention of foetal loss in patients with antiphospholipid syndrome, placenta-mediated complications. In common, low molecular weight heparins (LMWHs) have largely replaced unfractionated heparin as the anticoagulant. However, in case of placenta-mediated complications it has off-label status. The effectiveness and safety of the LMWHs in pregnant women at an increased risk of placenta-mediated complications is discussed in this review. LMWH is effective, safety, easy to administer and associated with a low incidence of foetal and maternal complications.

Keywords: pregnancy, placenta-mediated complications, low-molecular weight heparins

For citation: Advisory Board conclusion following the discussion "Controversial issues of low molecular weight heparins use in obstetrics". *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):461–469. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.244>.

В работе Экспертного Совета под председательством академика РАН, проф., д.м.н. А.Д. Макацария приняли участие 15 экспертов в области акушерства и гинекологии РФ (Приложение 1). В рамках Совета были представлены доклады академика РАН, проф., д.м.н. А.Д. Макацария, проф., д.м.н. М.Д. Андреевой, проф., д.м.н. В.О. Бицадзе, проф., д.м.н. М.С. Зайнулиной, д.м.н. И.Е. Зазерской, проф., д.м.н. М.Г. Николаевой, проф. д.м.н. Д.Х. Хизроевой (научная программа в Приложении 2).

Высоконаучный тон встречи был задан историческим докладом академика РАН, проф., д.м.н. А.Д. Макацария «Эволюция применения НМГ в акушерстве», который подчеркнул важность не только исторической эпохи создания гепарина и первого низкомолекулярного гепарина (НМГ), но и представил ближайшие перспективы по изучению и использованию преимуществ от активного внедрения в практику врача антикоагулянтной терапии, особенно востребованной в эпоху случившейся пандемии COVID-19.

Участники встречи в первую очередь отметили важность и ценность каждой желанной беременности, особенно в условиях тенденции к снижению рождаемости в России. Недаром в очередном послании Президента Российской Федерации В.В. Путина Федеральному Собранию обозначены приоритетность вопросов семьи и способность страны к 2023–2024 гг. добиться возобновления естественного прироста населения.

Последнее десятилетие прослеживается тенденция к позднему планированию беременности (после 35 лет) с ростом к этому возрасту соматических и гинекологических заболеваний, что, как следствие, ассоциируется с увеличением частоты плацента-ассоциированных осложнений (ПАО). Плацента-ассоциированные осложнения беременности или, иначе, опосредованные плацентой осложнения, встречаются примерно в 10–20 % случаев беременностей и включают преэклампсию (ПЭ), задержку роста плода (ЗРП), антенатальную гибель плода (АГП), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды (ПР).

Сегодня ПАО являются ведущей причиной материнской, внутриутробной и неонатальной заболеваемости и смертности в развитых странах. При этом женщины, которые перенесли эти осложнения, подвергаются повышенному риску повторных ПАО при последующей беременности: с предшествующей тяжелой ПЭ риск повторной ПЭ составляет от 25 до 65 %, риск отслойки плаценты – 3 %, риск ЗРП (< 10-го перцентиля) – 10 %. Более того, ПАО зачастую являются причиной индуцированных ПР и последующего увеличения детской смертности и заболеваемости. Важно, что эти осложнения могут быть сочетанными (например, сочетание ПЭ и ЗРП). Несмотря на десятилетия исследований по данному вопросу, до недавнего времени не было выявлено эффективных стратегий предотвращения повторных акушерских и перинатальных осложнений. Необходимо отметить, что результаты ряда многоцентровых рандомизированных исследований не подтвердили эффективность использования НМГ для профилактики рецидивов нетяжелых осложнений беременности, опосредованных плацентой. В настоящий момент изучается эффективность НМГ для профилактики повторных тяжелых осложнений (раннее начало ПЭ, большая по площади ПОНРП, ЗРП \leq 5-го перцентиля или потеря беременности > 20 недель).

Очень интересными представляются данные об использовании определения уровня ангиогенных факторов для прогнозирования развития ПЭ и ее тяжести в докладе проф. Д.Х. Хизроевой «Влияние антикоагулянтов на баланс про- и антиангиогенных факторов роста, в том числе VEGF-A, PlGF, sFlt-1 в антенатальном периоде». Предложенное соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) и плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PlGF) –

$sFlt-1/PlGF \leq 38$ исключает развитие ПЭ в течение следующих 7 дней с высокой прогностической ценностью у женщин, у которых синдром подозревается клинически. У женщин с развивающейся ПЭ соотношение sFlt-1/PlGF выше, чем при нормальной беременности. Повышенные соотношения sFlt-1/PlGF значительно увеличиваются с 9 до 11 недель до появления симптомов и более резко увеличиваются в течение 5 недель до появления симптомов ПЭ [1, 2]. Кроме повышенного соотношения sFlt-1/PlGF, при ПАО наблюдается повышенная экспрессия рецепторов sFlt-1 и растворимого эндоглина (англ. soluble endoglin, sEng), а также снижение плацентарной экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) и PlGF. Кроме этого, были представлены интересные результаты, полученные израильскими коллегами [3], где оценивалось влияние НМГ на циркулирующие уровни sFlt-1, sEng и PlGF у беременных, которым требовалась антикоагулянтная терапия. Согласно полученным данным, было выявлено, что соотношение sFlt-1/PlGF было ниже у пациентов, получавших НМГ, по сравнению с контролем (28–34 недели: 1,9 против 7,2; $p < 0,05$; 35–40 недель: 5,0 против 12,9; $p < 0,05$ соответственно), что подтверждает проангиогенное состояние беременных при антикоагулянтном лечении с использованием НМГ. Эти результаты могут объяснить эффективность НМГ в профилактике осложнений беременности, опосредованных плацентой. Отношение sFlt-1 к PlGF является показателем антиангиогенной активности, которое отражает изменения в балансе между sFlt-1 и PlGF и, как было показано, более тесно связано с ПЭ больше, чем любой из этих показателей в отдельности. И повышение PlGF демонстрирует протективный эффект гепаринов на плаценту [1–3].

Несмотря на то что осложнения беременности, опосредованные плацентой (ПЭ, ПОНРП, ЗРП, потери беременности), изучены в нескольких рандомизированных контрольных исследованиях, существенные методологические проблемы ограничивают интерпретацию полученных данных. В настоящее время существует общее согласие в отношении использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с риском развития ПЭ, причем Кокрейновский обзор и метаанализ показали, что АСК связана со снижением риска ПЭ (на 17,0 %), ПР (на 8,0 %), смерти плода/новорожденного (на 14,0 %) и ЗРП (на 10,0 %). С другой стороны, результаты хорошо организованных исследований не подтверждают использование НМГ для профилактики рецидивирующих, нетяжелых ПАО беременности. Большинство рандомизированных исследований подтверждает преимущество использования НМГ для профилактики рецидивирующих тяжелых осложнений (раннее начало ПЭ, ПОНРП, маловесный плод \leq 5-го перцентиля или потеря беременности > 20 недель) [4].

Профилактическое назначение низких доз АСК (НДА) рекомендуется как женщинам с априори высоким риском неблагоприятных акушерских исходов, так и женщинам с неблагоприятным результатом скрининга по алгоритмам ПЭ в I триместре. У женщин с высоким риском ПЭ во время предыдущей беременности сохраняется риск ПАО и в последующие беременности. Женщины высокого риска выигрывают от лечения НМГ (особенно если терапия начата до 16-й недели); комбинация НМГ и НДА действует синергически. Профессор Д.Х. Хизроева предлагает рассмотреть следующие стратегии профилактики у пациенток с ПАО: (1) априори женщинам из популяции низкого риска, обследованным на ПЭ по алгоритмам I триместра, будет рекомендована профилактика 150 мг АСК ежедневно, начиная с 12 недель беременности; (2) женщины высокого риска с неблагоприятным акушерским анамнезом плацентарных осложнений (раннее начало ПЭ, ЗРП или гибель плода), которые могут извлечь выгоду из комбинированной стратегии профилактики с использованием НМГ плюс НДА, начатой до 16 недель беременности, независимо от наличия тромбофилии.

Несомненно, всегда большой интерес вызывают данные из практики, которые были представлены проф. М.Д. Андреевой «Мониторинг гемостаза матери и функционального состояния плода при плацента-ассоциированных осложнениях», выявившие наличие нарушений гемодинамических показателей у 17,2 % (каждая 7-я беременная), несмотря на отсутствие выраженных жалоб и ухудшения самочувствия. По данным проф. М.Д. Андреевой, было установлено, что у пациенток с нарушением кровотока в маточно-плацентарном бассейне чаще встречались патологические варианты полиморфизмов генов системы гемостаза *PAI-1 675 5G>4G*, *IF13 103 G>T*, *ITGB3 1565(CT)* и фоллатного обмена. При первичных маточно-плацентарных нарушениях выявлены признаки активации внутрисосудистого микросвертывания крови за счет гиперкоагуляции в системе гемостаза, а также наличие экстрагенитальной патологии ЛОР-органов (32,0 %) и инфекции мочевыводящих путей (29,5 %). Поэтому наряду с использованием антитромботической терапии обоснованно рекомендовать санацию очагов инфекции. Согласно разработанному протоколу и данным, полученным в проводившемся наблюдении на территории Краснодарского края, всем беременным с суб- и декомпенсированной формой плацентарной недостаточности считают целесообразным проведение исследования состояния системы гемостаза, включающее клоттинговые тесты прогностического индекса ($D > 0$), тромбоэластографию, тромбодинамику. Важную роль также играет динамическое наблюдение за состоянием фетоплацентарного комплекса.

С точки зрения важности проблемы ПАО была актуализирована проблема диабета у беременных, пред-

ставленная проф. И.Е. Зазерской в докладе «Диабет как фактор риска развития преэклампсии». Несмотря на высокую частоту развития диабета в популяции, было установлено, что у более 7,0 % беременных сахарный диабет выявляется в I триместре беременности, что увеличивает число пациентов с высоким тромбогенным потенциалом и вытекающими из этого проблем с пациентами такого профиля [5]. При этом целый ряд ранних маркеров (предикторов) эндотелиальной дисфункции – фактор фон Виллебранда более 10 мг/л, снижение уровня антитромбина и экспрессия супероксиддисмутазы, повышенная экспрессия фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α), повышение уровней VCAM-1 (англ. vascular cell adhesion molecule-1; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и ADMA (англ. asymmetric dimethylarginine; асимметричный диметиларгинин) в плазме крови, экспрессия NO-синтазы в материнской и пуповинной крови и др. говорят о возможности своевременной помощи в установлении правильного диагноза и предотвращении тяжелых последствий диабета как у матери, так и у плода. При этом запоздалая диагностика в итоге приводит к росту частоты развития инсультов, поражения почек, формирования ретинопатии, риска тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и, как следствие, смертности [6–8].

Важно при этом заметить, что в клинических рекомендациях по профилактике венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у беременных всех пересмотров при оценке риска венозных тромбоэмболических осложнений у женщин с сахарным диабетом данный фактор риска оценивается в 1 балл, что ограничивает возможность назначения профилактики ВТЭ и использования антикоагулянтной терапии у таких пациенток в ранние сроки, несмотря на существующую гиперкоагуляцию и важность начала своевременной терапии. В результате беременные с сахарным диабетом чаще начинают получать терапию антикоагулянтами достаточно поздно, только в послеродовом периоде, когда суммарный балл риска может вырасти до 3 за счет наличия дополнительных факторов риска.

Таким образом, многочисленные публикации и наш опыт подтверждают целесообразность использования АСК в низких дозах при ПЭ [9], а также возможность и необходимость применения НМГ при эндотелиальной дисфункции ввиду целого ряда дополнительных эффектов у них, включающих ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α и интерлейкина-6; подавление экспрессии рецепторов адгезии эндотелиальных/моноцитарных клеток; влияние практически на все этапы трансмиграции лейкоцитов (их прикрепление к воспаленному эндотелию, активацию хемокинами, связанными с эндотелиальными клетками, и стабильную адгезию активированных лейкоцитов на эндотелий); улучшение эндоте-

лиальной функции; подавление активности системы комплемента (в особенности C5a фрагмента) [10–14]. При этом НМГ имеют большую доказательную базу по их использованию у пациенток акушерского и гинекологического профилей в сочетании с различной соматической патологией, включая сахарный диабет, а также на фоне проведения гемодиализа [15].

Доклад «Критерии назначения антикоагулянтной терапии для профилактики плацента-ассоциированных осложнений беременности», представленный проф. В.О. Бицадзе, по-прежнему вызывает массу вопросов и споров у экспертов. Важно понимать, что рядовые акушеры-гинекологи имеют неполное представление о механизмах, происходящих в системе гемостаза, и особенностях гемостаза у беременных, что вызывает обоснованную настороженность в целом к используемой терапии и антикоагулянтам в частности, включая плацента-ассоциированные состояния.

В этой связи, как отметила проф. В.О. Бицадзе, сегодня в принятии решения об использовании той или иной терапии приобретают высокую значимость клинические данные хорошо организованных рандомизированных исследований, полученные у данной когорты пациентов. Данные метаанализа М.А. Rodger с соавт. (2014) убедительно демонстрируют возможность относительного снижения риска повторных ПАО на 48 % (95 % ДИ от 14 до 68 %) при использовании НМГ у пациенток с повторными тяжелыми осложнениями ПАО [16]. Поскольку исходы в метаанализе были представлены совокупностью всех осложнений, опосредованных плацентой (также различной степени тяжести), то до конца остается неясным, все-таки какие подгруппы женщин получают наибольшую выгоду от использования НМГ при данной патологии (какие неблагоприятные исходы снижаются, и на какую тяжесть исходов влияют НМГ). Так, при первичном анализе результатов относительный риск повторных ПАО (любые ПЭ, отслойка плаценты, ЗРП < 10-го перцентиля или потеря беременности > 20 недель) снижен у беременных, получающих НМГ, по сравнению с женщинами, не получающих НМГ. При вторичном анализе индивидуальных исходов частота тяжелой ПЭ, ранней и поздней ПЭ, ЗРП < 10-го перцентиля, ЗРП < 5-го перцентиля, ПР ранее 37 недель и ПР ранее 34 недель была значительно и статистически значимо меньше у пациенток, получавших НМГ, при отсутствии или незначительной гетерогенности в любой из этих анализируемых групп. Потери беременности на ранних сроках (до 20 недель) и неонатальная смерть статистически значимо не снижались при использовании НМГ, а также не было никаких различий в риске ранней потери беременности (< 20 недель) при использовании НМГ [16].

При этом другой терапевтической стратегией является АСК, обеспечивающая небольшое относительное снижение риска у пациентов с предшествующими ПЭ и ЗРП; однако АСК может быть более эффективной

в снижении риска (примерно на 40 %), если ее начать использовать до 16 недель беременности [17].

Другие интересные данные, представленные проф. В.О. Бицадзе, были посвящены влиянию терапии на циркулирующие, связанные с нуклеосомами гистоны Н3 (Н3.1, Н3PanCit, Н3K27me3) и Н4 (Н4K16Ac), которые увеличиваются во время беременности и в большей степени при ПАО, что подчеркивает роль нетоза в развитии ПЭ [18]. Количество различных циркулирующих, связанных с нуклеосомами гистонов Н3 и Н4 при осложненной беременности увеличивается, и это влияет на миграцию, инвазию и индукцию апоптоза вне ворсинчатого трофобласта. Собственно поэтому гистоны могут быть связующим звеном между риском тромбоза и осложнениями беременности, а НМГ могут влиять на нормализацию этих процессов. Выявлено, что негативное влияние Н3 гистона на инвазию трофобласта и апоптоз может быть восстановлено с помощью НМГ, но не с помощью АСК [18]. При этом терапевтические эффекты НМГ при использовании на ранних этапах беременности весьма многогранны: прямое влияние на коагуляционный каскад, конкурентное ингибирование связывания β_2 -гликопротеина 1 (англ. β_2 -glycoprotein 1, β_2 -GP1) с отрицательно заряженными фосфолипидами (анионные фосфолипидные матрицы), усиление плазмин-опосредованного кливажа β_2 -GP1, прямая ингибция связывания антифосфолипидных антител (АФА) с отрицательно заряженными фосфолипидами (анионные фосфолипидные матрицы), усиление клиренса АФА, ингибция процесса активации системы комплемента, влияние на нетоз. Отмечено наличие специфических протективных эффектов НМГ на трофобласт в присутствии АФА: ингибция связывания АФА с трофобластом, усиление инвазивных свойств трофобласта, модуляция эффектов апоптоза в трофобласте, модуляция микровезикуляции мембран клеток трофобласта (с образованием микрочастиц, богатых прокоагулянтными субстанциями).

В дополнение проф. В.О. Бицадзе еще раз продемонстрировала взаимосвязь между наличием антифосфолипидного синдрома (АФС) и развитием венозных и артериальных тромбозов, синдрома потери плода, ПЭ, ЗРП и основными целями профилактики с использованием НМГ. Несмотря на прямое влияние НМГ на коагуляционный каскад, конкурентное ингибирование связывания β_2 -GP1 с отрицательно заряженными фосфолипидами (анионные фосфолипидные матрицы), усиление плазмин-опосредованного кливажа β_2 -GP1, прямую ингибцию связывания АФА с отрицательно заряженными фосфолипидами (анионные фосфолипидные матрицы), усиление клиренса АФА, ингибцию процесса активации системы комплемента, влияние на нетоз, а также ингибцию связывания АФА с трофобластом, усиление инвазивных свойств трофобласта, модуляцию эффектов апоптоза в тро-

фобласте, модуляцию микровезикуляции мембран клеток трофобласта (с образованием микрочастиц, богатых прокоагулянтными субстанциями), применение НМГ сегодня разрешено только для профилактики ПАО у пациенток с АФС [19]. При этом профилактика любых ПАО с использованием НМГ не имеет официального одобрения, несмотря на наличие специфических протективных эффектов и большой положительный российский и международный опыт использования НМГ при плацента-ассоциированных состояниях. Несомненно, что для более широкого использования антитромботической терапии необходимо проведение хорошо организованных «честных» клинических исследований по эффективности НМГ в профилактике повторных ПАО неясного генеза и у пациенток с известной тромбофилией с исключением известных факторов ПАО.

Ввиду недостаточного количества рандомизированных клинических исследований (РКИ) по использованию НМГ при плацента-ассоциированных состояниях до 12 недель, особый интерес вызвали данные, представленные из личного опыта назначения НМГ у пациенток с ПАО беременности, выполненные под руководством проф. М.С. Зайнулиной. В одной из работ был проведен ретроспективный анализ причин возникновения венозных тромбоэмболических осложнений при беременности и в послеродовом периоде у 102 пациенток. Контрольную группу составили 107 женщин с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода и неотягощенным тромбогеморрагическим анамнезом. Отдельно были выделены группы высокого риска развития ВТЭ при беременности. Далее проведено проспективное исследование группы беременных из 58 пациенток с высоким риском развития тромботических осложнений и разработан алгоритм необходимого обследования, тактика медикаментозной коррекции показателей системы гемостаза с использованием НМГ и АСК, начиная с I триместра беременности. В наблюдении подтверждена эффективность применения и необходимость длительного использования комбинированной терапии, которая улучшала исходы проводимой терапии в виде снижения акушерских и тромбоэмболических осложнений, а также снижала задержку внутриутробного развития плода, включая после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В другое наблюдение были включены 623 беременные (средний возраст – $30,0 \pm 2,5$ лет) с отягощенным акушерским и/или тромботическим анамнезом, обследованные на тромбофилию в Городском акушерском гематологическом центре с 2016 по 2019 г. В результате у женщин с отягощенным акушерским и/или тромботическим анамнезом и наличием моноформ генетической тромбофилии (мутация фактора V Лейден и мутация G20210A в гене протромбина) было выявлено существенное возрастание относительного риска

развития потерь I и II триместров беременности и развития ВТЭ, ассоциированных с беременностью, а при сочетанной тромбофилии (генетическая тромбофилия с АФС) и также при сочетании генетической тромбофилии с гипергомоцистеинемией выявлено возрастание риска ПАО. Не менее интересным представляется наблюдение за 285 женщинами, из которых 31 беременная была с моноформой тромбофилии и 101 беременная с сочетанной тромбофилией, получавшие НМГ в профилактических дозах в непрерывном режиме от момента получения положительного теста на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). НМГ в профилактических дозах после 16-й недели беременности получали 37 беременных с моноформой генетической тромбофилии и 116 беременных с сочетанной тромбофилией. У всех наблюдаемых женщин оценивали динамику коагулологических показателей и исходы беременности. Было выявлено, что у беременных с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом как с моноформами генетической тромбофилии, так и с сочетанием генетической тромбофилии и АФС, а также с сочетанием генетической тромбофилии и гипергомоцистеинемии применение НМГ с I триместра беременности значительно лучше снижает частоту ПАО по сравнению с началом антикоагулянтной профилактики после 16 недель беременности. Исходя из полученных результатов, следует рекомендовать антикоагулянтную профилактику ПАО, начиная с I триместра беременности, женщинам с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом как в случае моноформ генетической тромбофилии, так и в случае сочетания генетической тромбофилии с АФС и генетической тромбофилии с гипергомоцистеинемией.

Вопросы персонифицированной профилактики тромбоэмболических и гестационных осложнений при носительстве генетических форм тромбофилий были представлены проф. М.Г. Николаевой в докладе «Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности».

По современным представлениям, популяционная встречаемость генетических дефектов генов факторов II и V в мире неоднородна и коррелирует с этнической принадлежностью. Так, аномальный ген протромбина *G(20210)A* определяется с частотой 0,7–6,7 %, а дефект гена фактора V в позиции 1691 встречается у 4–15 % населения. По усредненным расчётам, в России около 1,5 млн женщин репродуктивного возраста являются носителями мутации Лейден и мутации в гене протромбина. При этом клиническая реализация генетических тромбофилий в виде тромботических событий или гестационных осложнений происходит лишь у 20–25 % носителей и согласно математическому прогнозу возможна у 350 тыс. женщин репродуктивного возраста.

Соответственно, патологический генотип – это не всегда заболевание. На реализацию точечных мутаций

влияет достаточное количество вмешивающихся факторов. В ряде случаев точечные мутации проявляются лишь на лабораторном уровне, когда меняется структура или функция кодируемого белка, и лишь при мультифакториальном воздействии патологический генотип имеет клиническую реализацию. Так, например, доказано, что клиническая реализация тромботических событий и ПАО при носительстве мутации Лейден возможна только при выраженном лабораторном фенотипе, а именно, при снижении резистентности фактора Va к активированному протеину С (APC-R), составляющему по нормализованному отношению (НО) меньше 0,49 [20]. Фенотип мутации гена фактора II – это степень активности протромбина. Реализация тромботических событий и гестационных осложнений в виде ПЭ и ЗРП возможна при показателе активности протромбина более 180 % [21]. Найденные закономерности свидетельствуют о целесообразности динамического лабораторного мониторинга у пациентов с генетическими тромбофилиями для выделения группы высокого тромбогенного и акушерского рисков с целью проведения персонализированной гепаринопрофилактики.

С целью повышения доказательности полученных данных и разработки алгоритмов персонализированной профилактики тромбоэмболических и гестационных осложнений по инициативе Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ проводится многоцентровое наблюдательное исследование по вопросу пенетрантности мутации Лейден и мутации в гене протромбина на территории России. Центры участников исследования расположены в городах Барнаул, Санкт-Петербург, Казань и Новосибирск. В настоящее время проанализированы данные течения и исходов более 5000 беременностей и 301 тромботическое событие.

По предварительному анализу, носительство гетерозиготных генотипов рассматриваемых мутаций статистически значимо сопряжено с риском развития ПАО. В частности, при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* суммарный риск развития ПАО составляет 1,9 (OR = 1,9; 95 % CI = 1,6–2,3; $p < 0,0001$) при носительстве генотипа *F2(20210)GA* – 2,3 (OR = 2,3; 95 % CI = 1,7–3,1; $p < 0,0001$). Однако наиболее значимый прогноз риска определен в случае проявленности лабораторного фенотипа. Так, при показателе APC-R $\leq 0,49$ по НО у носителей мутации Лейден риск развития ПАО увеличивается в 6,6 раза (RR = 6,6; 95 % CI = 2,6–14,1; $p = 0,0001$), при показателе активности протромбина больше 180 % у носителей мутации в гене фактора II – в 5,2 раза (RR = 5,2; 95 % CI = 2,9–10,2; $p = 0,0001$) [22]. Также определена корреляционная связь умеренной силы между активностью протромбина (прямая) и резистентностью фактора Va к активированному протеину С (обратная) с показателем эндогенный

тромбиновый потенциал в тесте генерации тромбина. Именно повышенная способность тромбообразования является патогенетическим обоснованием назначения НМГ носителям генетических тромбофилий с проявленным фенотипом.

Апробация назначения НМГ у носителей мутации Лейден и мутации в гене протромбина в случае проявленного лабораторного фенотипа с целью профилактики гестационных осложнений проведена у 141 беременной с генотипом *F5L(1691)GA* (APC-R $\leq 0,49$) и у 60 пациенток с генотипом *F2(20210)GA* (активность протромбина > 171 %). Определено, что применение НМГ в профилактической дозе 2850 ЕД ежедневно у пациентов с *F5L(1691)GA* (APC-R $\leq 0,9$), начиная с 7–8 недель беременности, значительно снижает абсолютный риск развития ПАО, включая ПЭ (на 29,5 %) и ЗРП (на 23,8 %). [23]. При активности протромбина > 180 % у носителей генотипа *F2(20210)GA* НМГ назначался в аналогичном режиме, но с этапа прегравидарной подготовки (фертильный цикл), что привело к снижению абсолютного риска развития ПЭ на 29,5 % и ЗРП на 23,8 %. Лабораторный контроль использования НМГ показал, что на фоне применения профилактических доз отмечается значимое снижение активности протромбина и генерации тромбина, нормализация резистентности фактора Va к APC-R [23].

Полученные данные внедрены в практическое здравоохранение. На территории Алтайского края разработан и внедрен регистр носителей генетических тромбофилий. Диспансеризации подлежат 1506 носителей генотипа *F5L(1691)GA*, 805 – генотипа *F2(20210)GA* и 80 носителей редких форм – *F5L(1691)AA*, *F2(20210)AA* и компаунд *F5L(1691)GA+F2(20210)GA*. Технология определения риска развития тромботических и гестационных осложнений с учетом лабораторной проявленности патологического генотипа позволяет не только стратифицировать пациентов на категории риска клинической реализации (низкий, средний и высокий), но и осуществлять персонализированный подход по диспансеризации пациентов – носителей генетических тромбофилий [24].

Заключение

Темы, связанные с плацента-ассоциированными нарушениями, активно обсуждаемые на Совете Экспертов, несомненно, по-прежнему остаются актуальной проблемой акушерства. Несмотря на все имеющиеся знания, клинические данные и опыт, достигнутые в данном вопросе, перед акушером-гинекологом по-прежнему стоят очень серьезные вызовы и задачи, требующие дополнительного изучения и обсуждения. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности и безопасности использования НМГ при плацента-ассоциированных нарушениях, ряд актуальных вопросов по персонализации этой терапии у отдель-

ных категорий пациенток еще требуют хорошо организованных с еще более узкой рандомизацией по подгруппам пациентов исследований. Символично, что данный Совет Экспертов прошел в рамках V Всероссийской конференции с международным участием

«Гемостаз, тромбоз и репродукция», где в смешанном формате более 1000 участников со всех регионов России обсуждали актуальные вопросы гемостаза в акушерстве, в том числе при плацента-ассоциированных заболеваниях.

Приложение 1

ПРЕЗИДИУМ И СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Президиум Экспертного Совета

1. Макацария Александр Давидович, академик РАН, профессор, д.м.н., вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.
2. Бицадзе Виктория Омаровна, профессор РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.
3. Зайнулина Марина Сабировна, д.м.н., главный врач СПбГБУЗ Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева, акушер-гинеколог, гематолог; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург.

Члены Экспертного Совета

1. Андреева Маргарита Дарчоевна, профессор, д.м.н., кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар.
2. Беженарь Виталий Федорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург.
3. Воробьева Надежда Александровна, профессор, д.м.н., директор Северного филиала ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России; заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; руководитель Регионального центра антитромботического центра Архангельской области ГБУЗ АО Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич; заслуженный врач РФ, врач высшей категории, Архангельск.
4. Гурьева Вера Маратовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИАГ; врач высшей категории, заслуженный деятель науки Московской области, Лауреат премии губернатора Московской области в области медицины, Москва.
5. Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург.
6. Каткова Надежда Юрьевна, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород.
7. Мозговая Елена Витальевна, д.м.н., заведующая отделом акушерства и перинатологии ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург.
8. Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ; врач акушер-гинеколог высшей категории, с.н.с., доцент, Алтайский филиал ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Барнаул.
9. Ройтман Евгений Витальевич, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Президент Национальной ассоциации по тромбозу и гемостазу, Москва.
10. Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, врач акушер-гинеколог высшей категории, Москва.
11. Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.

ПРОГРАММА СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Академик РАН А.Д. Макацария Открытие. «Эволюция применения НМГ в акушерстве»
Проф. Д.Х. Хизроева «Влияние антикоагулянтов на баланс про- и антиангиогенных факторов роста, в том числе VEGF-A, PLGF, sFlt-1 в антенатальном периоде»
Проф. М.Д. Андреева «Мониторинг гемостаза матери и функционального состояния плода при плацента-ассоциированных осложнениях»
Д.м.н. И.Е. Зазерская «Диабет как фактор риска развития преэклампсии»
Проф. В.О. Бицадзе «Критерии назначения антикоагулянтной терапии для профилактики плацента-ассоциированных осложнений беременности»
Проф. М.С. Зайнулина «Личный опыт назначения НМГ у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями беременности»
Проф. М.Г. Николаева «Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности». Регистр «Генетические тромбофилии на территории Алтайского края»
Заключение Совета Экспертов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 30.07.2021. В доработанном виде: 16.08.2021.	Received: 30.07.2021. Revision received: 16.08.2021.
Принята к печати: 19.08.2021. Опубликовано: 30.08.2021.	Accepted: 19.08.2021. Published: 30.08.2021.
Финансирование	Funding
Экспертный Совет и публикация финансировались компанией Аспен.	Advisory Board and the publication have been funded by Aspen.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Cartwright J.E., Fraser R., Leslie K. et al. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*. 2010;140(6):803–13. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0294>.
- Helmo F.R., Lopes A.M., Carneiro A.C. et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract*. 2018;214(1):7–14. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.10.021>.
- Yinon Y., Ben Meir E., Margolis L. et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta*. 2015;36(2):121–4. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.008>.
- Rodger M.A., Gris J.-C., de Vries J.I.P. et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;388(10060):2629–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).
- Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
- Wang B., Aw T.Y., Stokes K.Y. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes. *Redox Biol*. 2018;14:218–28. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.09.005>.
- Chung W.S., Lin C.L., Kao C.H. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):812–8. <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0868>.
- Wang P.C., Chen T.H., Chung C.M. et al. The effect of deep vein thrombosis on major adverse limb events in diabetic patients: a nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):8082. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87461-y>.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e1–25. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>.
- Shastri M.D., Stewart N., Eapen M. et al. Opposing effects of low molecular weight heparins on the Release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells of asthmatics. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118798>.
- Zhang N., Zhan Y., Shi P. et al. LMWH inhibits TNF- α and IL-6 in placental villous explants and its effects are attenuated by TLR-4/NF- κ B p65 blocking in JEG-3 cells. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11:674–83.
- Wat J.M., Hawrylyshyn K., Baczyk D. et al. Effects of glycol-split low molecular weight heparin on placental, endothelial, and anti-inflammatory pathways relevant to preeclampsia. *Biol Reprod*. 2018;99(5):1082–90. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy127>.
- McLaughlin K. et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension*. 2017;69(1):180–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298>.
- Yan Y., Ji Y., Su N. et al. Non-anticoagulant effects of low molecular weight heparins in inflammatory disorders: A review. *Carbohydr Polym*. 2017;160:71–81. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.12.037>.
- Yang C., Wu T., Huang C. Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):384–90. <https://doi.org/10.1159/000013381>.
- Rodger M.A., Langlois N.J., de Vries J.I. et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications:

