

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 3

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@info.gyn.su. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права защищены.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИНЫ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ БЕМИПАРИНА В СОЧЕТАНИИ С НИЗКИМИ ДОЗАМИ АСПИРИНА

Бузян Л.О., Кетова Г.Г., Долгушина В.Ф.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Резюме

Преэклампсия является тяжелым осложнением беременности и родов, а также одной из ведущих причин материнской смертности. Согласно современным представлениям, ключевым звеном патогенеза преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, в результате которой формируется стойкое протромботическое состояние гемостаза. Маркерами и предикторами преэклампсии считаются гиперагрегационные, гиперкоагуляционные изменения гемостаза, а также гипергомоцистеинемия. У женщины с преждевременными родами и преэклампсией в анамнезе на фоне антитромботической коррекции, начатой на прегравидарном этапе, беременность благополучно завершилась своевременными родами без гипертензивных осложнений.

Ключевые слова

Беременность, преэклампсия, гомоцистеин, гемостаз.

Статья поступила: 07.08.2015 г.; в доработанном виде: 25.08.2015 г.; принята к печати: 25.09.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бузян Л.О., Кетова Г.Г., Долгушина В.Ф. Беременность и роды у женщины с преэклампсией в анамнезе и гипергомоцистеинемией на фоне применения бемипарина в сочетании с низкими дозами аспирина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 35-39.

PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH A HISTORY OF PREECLAMPSIA HYPERHOMOCYSTEINEMIA TREATED WITH BEMIPARIN IN COMBINATION WITH LOW-DOSE ASPIRIN

Buzyan L.O., Ketova G.G., Dolgushina V.F.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Summary

Preeclampsia is a serious complication of pregnancy and one of the leading causes of maternal mortality. According to modern concepts, the key link in the pathogenesis of preeclampsia is an endothelial dysfunction leading to persistent prothrombotic hemostasis state. Markers and predictors of preeclampsia considered hypercoagulation, hyperaggregation and hyperhomocysteinemia. Women with the history of preterm labor and preeclampsia was treated by antithrombotic

correction started on pregravid stage. Pregnancy successfully completed on time delivery without hypertensive complications.

Key words

Pregnancy, preeclampsia, homocysteine, hemostasis.

Received: 07.08.2015; **in the revised form:** 25.08.2015; **accepted:** 25.09.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Buzyan L.O., Ketova G.G., Dolgushina V.F. Pregnancy and delivery in women with a history of preeclampsia hyperhomocysteinemia treated with bemiparin in combination with low-dose aspirin. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 3: 35-39 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, Ural Federal District, Russia, 454092.

E-mail address: liduhe@inbox.ru (Buzyan L.O.).

Введение

Гипертензивные осложнения, по данным Минздрава РФ, занимают 3-4-е место в структуре материнской смертности [1]. По российским данным, артериальная гипертензия встречается у 5-30% беременных [3]. Артериальная гипертензия увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты и массивных кровотечений, может стать причиной развития нарушения мозгового кровообращения у женщины, отслойки сетчатки, эклампсии.

Этиология и патогенез преэклампсии до настоящего времени не установлены. В настоящее время широко признана гипотеза, согласно которой ведущим этиологическим фактором развития преэклампсии является патология инвазии трофобласта и плацентации в самые ранние сроки гестации. Вследствие аномальной плацентации и нарушения перфузии происходит высвобождение цитокинов и других эндогенных факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, развивается синдром системного воспалительного ответа. Конечной фазой патогенеза является полиорганная недостаточность [7].

Факторами риска развития преэклампсии, определяемыми при первичном осмотре пациентки, согласно данным метаанализа [5], являются: возраст более 40 лет, преэклампсия во время предыдущей беременности, наличие преэклампсии в анамнезе у матери пациентки, многоплодная беременность, инсулинозависимый сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания почек, аутоиммунные заболевания, избыточная масса тела и ожирение. По различным данным, в 2-3 раза чаще женщины с преэклампсией были первородящими, причем

разница между родами более 10 лет у повторнородящих приближала риск развития преэклампсии к таковому у первородящих.

Гиперкоагуляционные и гиперагрегационные изменения системы гемостаза являются маркерами эндотелиальной дисфункции и сопутствуют развивающейся преэклампсии [4]. В систематическом обзоре и мета-анализе, посвященном изучению маркеров эндотелиальной дисфункции у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности в анамнезе, было показано значимое различие уровня гомоцистеина в группах исследования и контроля [8]. Средний уровень гомоцистеина у женщин с поздним началом преэклампсии в исследовании [6] составил $10,046 \pm 2,795$, у женщин с ранним развитием преэклампсии – $11,428 \pm 4,158$ против $7,835 \pm 2,482$ для группы контроля ($p < 0,00001$).

У женщин из группы высокого риска по развитию преэклампсии профилактические мероприятия должны быть начаты как можно раньше. Показана более высокая эффективность профилактических мероприятий по предотвращению преэклампсии у женщин, имеющих преэклампсию в анамнезе, в том случае, когда профилактика начиналась с прегравидарного этапа в сравнении с группой женщин, у которых антитромботическая профилактика начиналась с 6-13-й нед. гестации [2].

Мета-анализ [9] раннего (до 16 нед.) назначения низких доз аспирина женщинам с высоким риском развития преэклампсии показал положительные результаты в отношении предупреждения развития гестационной гипертензии – OR 0,35 (95% CI 0,17-0,75), преэклампсии – OR 0,75 (95% CI 0,47-0,98),

внутриутробной задержки роста плода – OR 0,53 (95% CI 0,29-0,98) и преждевременных родов – 0,20 (95% CI 0,08-0,48). Низкие дозы аспирина рекомендованы всем беременным с высоким риском преэклампсии (A-1a) [1].

Клинический случай

Пациентка М., 28 лет. Обратилась на этапе планирования беременности в связи с отягощенным акушерским анамнезом. Жалоб на момент осмотра не предъявляла.

В анамнезе (4 года назад) единственная беременность, осложненная отеком синдромом с 25 нед. гестации с последующим развитием преэклампсии на сроке 34 нед.: протеинурия, повышение артериального давления. Досрочное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести преэклампсии на сроке 36 нед. – артериальное давление повышалось до 180/130 мм рт. ст. Родилась девочка 2430 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. После родов артериальная гипертензия не регистрировалась.

Пациентка не имеет соматических заболеваний, не курит. Оральной контрацепции не было, контрацепция барьерная. Рост – 159 см, вес – 54 кг, индекс массы тела – 21,36. При сборе семейного анамнеза установлено, что у матери пациентки первая беременность протекала также с преэклампсией.

На прегравидарном этапе было проведено обследование на предмет нарушений в системе гемостаза. Получены следующие данные.

Генетические полиморфизмы тромбофилии: гетерозиготное носительство полиморфизмов MTRR (66A>G), FGB (-455GA).

Скрининг на антифосфолипидный синдром: волчаночный антикоагулянт 1,03 (в норме – менее 1,2), антитела к кардиолипину 0,3 ЕД/мл, антитела к бета-2-гликопротеину 1,9 ЕД/мл (все показатели в пределах допустимых значений). Гомоцистеин – 11,1 мкмоль/л. Гемостазиограмма на прегравидарном этапе – вариант нормы. Диагноз: «гипергомоцистеинемия легкой степени. Отягощенный акушерский анамнез».

С целью коррекции гипергомоцистеинемии пациентке была назначена фолиевая кислота в дозе 5 мг в сут. и рекомендована барьерная контрацепция до нормализации уровня гомоцистеина. Спустя 1 мес. приема уровень гомоцистеина составил 11,5 мкмоль/л, доза фолиевой кислоты была увеличена до 10 мг в сут. Через 1 мес. приема уровень гомоцистеинемии составил 4,2 мкмоль/л, после чего по согласованию с гинекологом было принято решение о возможности наступления беременности.

С 5-го по 25-й день фертильного цикла пациентка принимала низкие дозы аспирина (75 мг в сут.). При наступлении беременности аспирин был отменен; на сроке 5 нед. гестации была исследована гемостазиограмма – все показатели в пределах нормы с учетом срока гестации (см. табл. 1). От антитромботической коррекции было решено временно воздержаться. В дальнейшем, на сроке 10 нед. беременности, при повторном исследовании выявлены повышенные уровни содержания фибриногена и РФМК, а также тенденция к гиперагрегации тромбоцитов. Был назначен низкомолекулярный гепарин бемипарин в дозе 2500 ЕД 1 раз в день подкожно №10.

С 12 нед. беременности пациентка непрерывно получала низкие дозы аспирина: 75 мг в сут. до 22 нед., затем, в связи с выявлением лабораторной аспирирезистентности на фоне приема 75 мг аспирина, доза была увеличена до 150 мг в сутки до 36 нед. гестации.

На сроке 16 нед. был проведен повторный курс бемипарина в суточной дозе 2500 ЕД №20 в связи с выявлением выраженного гипофибринолиза и повышенного уровня Д-димера (см. табл. 1).

По результатам ультразвукового исследования на сроке 20 нед. обнаружено нарушение маточно-плацентарного кровотока 1а степени, в 22 нед. нарушение кровотока сохранялось, дополнительно была описана дикротическая выемка по результатам доплерографии. Пациентке вновь был назначен курс бемипарина 2500 ЕД в сут. №20. В дальнейшем проводился мониторинг доплерографического исследования крово-

Срок гестации	Фибриноген, г/л	РФМК	Хагеман-зависимый лизис, мин	Зуглобулиновый лизис, мин	Агрегация тромбоцитов с АДФ, % (норма 50-70)	Агрегация тромбоцитов с адреналином, % (норма 40-70)	Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % (норма 50-80)	Д-димер, нг/мл
(5 нед.)	3,21	Менее 3,5	8	180	60,6	55,9	71,3	7,1
(10 нед.)	4,82	12	12	220	74,8	65,9	73,5	-
(16 нед.)	4,29	8,5	15	300	63,3	63	76,3	891,7
(20 нед.)	5,24	10	9	310	79,9	30,2	63,2	940
(25 нед.)	5,2	9	14	200	61,2	52	84,5	1131
(28 нед.)	4,65	10	11	320	85,4	50,8	71	1756
(32 нед.)	4,99	16	16	Более 330	67,5	42,9	64,7	1758,7

Таблица 1. Динамика показателей гемостазиограммы пациентки М.

Гиперкоагуляционные и гиперагрегационные изменения прослеживаются с 10 недель. Прирост Д-димера более чем в 247 раз за период с 5 до 32 недель гестации.

тока 1 раз в 2-3 нед. и гемостазиограммы с определением уровня Д-димера 1 раз в 4 нед. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1а степени сохранялось, уровень Д-димера увеличивался, в связи с чем было принято решение о назначении непрерывного курса низкомолекулярного гепарина бемипарин 2500 ЕД в сут. с 24 нед. гестации в сочетании с аспирином 150 мг в сутки. Динамика гемостазиологических показателей и уровня гомоцистеина представлена в таблице 1.

На сроке 30 нед. у пациентки была выявлена гипергликемия натощак (5,3 ммоль/л). Установлен диагноз: гестационный сахарный диабет. Рекомендована диетотерапия, самоконтроль гликемии натощак и после еды. При соблюдении диеты и самоконтроле гипергликемия не рецидивировала.

На сроке 30 нед. маточно-плацентарный кровоток адекватный; в 34 нед. – рецидив нарушения маточно-плацентарного кровотока 1а степени, в 37 нед. кровоток адекватный.

В течение всего периода наблюдения артериальное давление оставалось нормальным, в общем анализе мочи белок не обнаруживался. Во втором триместре появилась отечность кистей, однако на фоне коррекции питьевого режима и назначения растительных диуретиков (брусника) отечный синдром был купирован. Суммарная прибавка массы тела составила 9 кг.

Помимо антитромботической терапии, пациентка получала во время беременности йодид калия 200 мкг в сут., препараты кальция с 20 нед. в дозе 500 мг в сутки.

Беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути на сроке 38-39 нед. Родился мальчик, масса тела при рождении – 3470 г, рост – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

В послеродовом периоде был продолжен курс бемипарина 2500 ЕД в сутки №7. Выписана с ребенком домой на 5-е сут. Лактация сохранена, ребенок здоров.

На фоне антитромботической коррекции никаких геморрагических проявлений зарегистрировано не было. Эпизодически пациентка отмечала появление уплотнений и небольших гематом в местах инъекций бемипарина, однако указанные явления не потребовали отмены препарата. В целом переносимость лечения была удовлетворительной.

Заключение

Важным компонентом профилактики преэклампсии у женщин из группы высокого риска развития гипертензивных расстройств при беременности является выявление и своевременная коррекция гипергомоцистеинемии и протромботических отклонений в системе гемостаза. Оптимально обследование пациенток из группы риска на прегравидарном этапе с целью заблаговременной коррекции гипергомоцистеинемии до наступления беременности. Согласно клиническим рекомендациям, применение низких доз аспирина показано всем женщинам из группы высокого риска по развитию преэклампсии (А-1а). Динамический контроль состояния системы гемостаза во время беременности у женщин из группы высокого риска оправдан, поскольку позволяет своевременно идентифицировать протромботические изменения, которые могут усугубить системную эндотелиальную дисфункцию, и назначить антикоагулянтную терапию.

В нашей клинической ситуации, с учетом развития плацентарной дисфункции (стойкое нарушение маточно-плацентарного кровотока) в сочетании с усугубляющимся гиперкоагуляционным состоянием, было принято решение о непрерывном курсе низкомолекулярных гепаринов начиная с 24 нед. гестации. На фоне компенсированного уровня гомоцистеинемии и коагуляции беременность протекала без гипертензивных осложнений и благополучно завершилась рождением здорового ребенка.

Литература:

1. Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: проект «Мать и Дитя». М. 2012; с. 44.
2. Макацария А.Д., Журавлева Е.В., Андреева М.Д. Профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4 (8): 74-75.
3. Справочные данные Минздравсоцразвития РФ. М. 2008.
4. Сюдюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. Показатели системы гемостаза и

маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2014; 1 (14): 88-93.

5. Duckitt K. et al. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar.; 12; 330: 565.
6. Laskowska M., Laskowska K., Terbosh M. et al. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Med Sci Monit*. 2013 Jun 5; 19: 430-7.

7. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. et al. Endovascular trophoblast and preeclampsia: A reassessment. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2011 Jan; 1 (1): 66-71.
8. Visser S., Hermes W., Ket J.C. et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct; 211 (4): 373.e1-9.
9. Yao S., Wu H., Yu Y.H. Early intervention with aspirin for preventing preeclampsia in high-risk women: a meta-analysis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2015 Jun 20; 35 (6): 868-73.

References:

1. Clinical Protocol. Hypertension during pregnancy. Preeclampsia. Eclampsia: project "Mother and Child" [*Klinicheskii protokol*].

Gipertenziya vo vremya beremennosti. Preeklampsiya. Eklampsiya: proekt «Mat' i Ditya» (in Russian). Moscow. 2012; 44.

2. Makatsariya A.D., Zhuravleva E.V., Andreeva M.D. *Akusherstvo, ginekologiya i*

reproduksiya. 2014; 4 (8): 74-75.

3. Reference data of the RF Ministry of Public Health [*Spravochnye dannye Minzdravotsrazvitiya RF (in Russian)*]. Moscow. 2008.

4. Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura*. 2014; 1 (14): 88-93.
5. Duckitt K. et al. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar.; 12; 330: 565.
6. Laskowska M., Laskowska K., Terbosh M. et al. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Med Sci Monit*. 2013 Jun 5; 19: 430-7.
7. Pijnenborg R., Vercauysse L., Hanssens M. et al. Endovascular trophoblast and preeclampsia: A reassessment. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2011 Jan; 1 (1): 66-71.
8. Visser S., Hermes W., Ket J.C. et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct; 211 (4): 373.e1-9.
9. Yao S., Wu H., Yu Y.H. Early intervention with aspirin for preventing preeclampsia in high-risk women: a meta-analysis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2015 Jun 20; 35 (6): 868-73.

Сведения об авторах:

Бузян Лидия Олеговна – врач-терапевт женской консультации Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ, очный аспирант 3-го года кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ. Адрес: ул. Воровского, 64, г. Челябинск, Уральский федеральный округ, Россия, 454092. Тел.: +73517218573. E-mail: liduhe@inbox.ru.

Кетова Галина Григорьевна – д.м.н., профессор, руководитель Научного образовательного центра «Клиническая фармакология», заведующая отделением клинической фармакологии Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ. Адрес: ул. Воровского, 64, г. Челябинск, Уральский федеральный округ, Россия, 454092. Тел.: +73517218573.

Долгушина Валентина Федоровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ. Адрес: ул. Воровского, 64, г. Челябинск, Уральский федеральный округ, Россия, 454092. Тел.: +73517218573.

About the authors:

Buzyan Lidiya Olegovna – physician prenatal clinics of the South Ural State Medical University. Address: ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, Ural Federal District, Russia, 454092. Тел.: +73517218573. E-mail: liduhe@inbox.ru.

Ketova Galina Grigor'evna – MD, Professor, Head of the Scientific Educational Center "Clinical Pharmacology", Head of the Department of Clinical Pharmacology, Clinic South Ural State Medical University. Address: ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, Ural Federal District, Russia, 454092. Тел.: +73517218573.

Dolgushina Valentina Fedorovna – MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University. Address: ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, Ural Federal District, Russia, 454092. Тел.: +73517218573.