

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 4

www.gynecology.su

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОДГОТОВКИ К БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЕДЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Атабаева Х.Л.

Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка им. А. Кадыровой, г. Грозный

Резюме

Цель исследования – изучить патогенетическое значение генетической и приобретенной тромбофилии и совершенствовать принципы профилактики преэклампсии. **Материалы и методы.** Обследовано 65 пациенток, которые были разделены на две группы: I группу составили 35 женщин – беременные, имеющие повторные эпизоды преэклампсии в настоящую беременность, во II группу вошли 30 первобеременных женщин с преэклампсией во время текущей беременности. **Результаты.** Патогенетически обоснованная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина, витаминов и антиоксидантов у пациенток с преэклампсией и мультигенной тромбофилией с ранних сроков беременности позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных. При этом достоверно лучшие исходы имели место у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле. **Заключение.** Ранняя (дородовая) диагностика, патогенетическая профилактика и дифференцированная терапия позволяют не только предупредить развитие акушерских осложнений, но и снизить материнскую смертность и заболеваемость, а также улучшить перинатальные показатели у пациенток с различными формами тромбофилии. Патогенетическая профилактика повторных эпизодов преэклампсии должна быть основана на профилактике проявлений провоспалительного статуса и генетической тромбофилии.

Ключевые слова

Преэклампсия, система гемостаза, тромбофилия, нарушения гемостаза, профилактика осложнений беременности, низкомолекулярный гепарин, ведение беременности.

Статья поступила: 19.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 26.12.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 30-38.

PRINCIPLES OF PREGRAVID PREPARATION AND MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA IN THE BACKGROUND OF THROMBOPHILIA

Atabaeva H.L.

Republican clinical center maternal and child health, Grozny

Summary

Objective. To study the pathogenetic significance of genetic and acquired thrombophilia and improve the principles of prevention of preeclampsia. **Materials and Methods.** 65 patients were examined, who were divided into 2 groups: I group consisted of 35 women – pregnant women with repeated episodes of preeclampsia in the present pregnancy, in the II group consisted of 30 primigravida women with preeclampsia during the current pregnancy. **Results.** Pathogenetically substantiated prophylaxis with low molecular weight heparin, vitamins and antioxidants in patients with preeclampsia and multigenic thrombophilia in early pregnancy has improved during gestation and perinatal outcomes in pregnant women. This was significantly better outcomes have occurred in patients who were treated with early pregnancy and childbearing cycle. **Conclusion.** Early (antenatal) diagnosis, prevention and differentiated pathogenetic therapy can not only prevent the development of obstetric complications, and, consequently, reduce maternal mortality and morbidity, and improve perinatal outcomes in patients with various forms of thrombophilia. Pathogenic prevention of recurrent episodes of preeclampsia should be based on prevention of manifestations of pro-inflammatory status and genetic thrombophilia.

Key words

Preeclampsia, hemostasis system, thrombophilia, hemostatic disorders, prevention of pregnancy complications, low molecular weight heparin, pregnancy management.

Received: 19.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 26.12.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Atabaeva H.L. Principles of pregravid preparation and management of pregnant women with preeclampsia in the background of thrombophilia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 4: 30-38 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. S.Sh. Lorsanova, 1, Grozny, Chechen Republic, Russia, 364051.

E-mail: vedeno195@mail.ru (Atabaeva H.L.).

Введение

Преэклампсия является тяжелейшим осложнением беременности и остается одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,2,3,5,6]. Исследователи проблемы генетической и приобретенной тромбофилии в разных странах мира, независимо друг от друга, установили доминирующую роль антифосфолипидных антител, мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к развитию тромбофилии, в патогенезе преэклампсии и других осложнений беременности [6,8,10]. Кроме того, изучение проблемы тромбофилии позволило глубже понять патологию механизмов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации и формирования осложнений в системе «мать – плацента – плод».

Проблема тромбофилии приобретает особое значение при преэклампсии.

По данным мировых исследователей, а также по нашим данным, установлено, что у 80% пациенток с преэклампсией выявлена тромбофилия [2,7,10,22, 26]. И такая высокая частота тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития преэклампсии. Тромбофилия способствует развитию эндотелиопатии при повреждении эндотелия сосудов комплексами антифосфолипидных антител (АФА), гомоцистеином и продуктами его метаболизма, уменьшает выработку естественных антикоагулянтов с усилением прокоагулянтов, что приводит к возрастанию уровня фактора Виллебранда и фибронектина, которые, в свою

очередь, являются одновременно факторами патогенеза и ДВС-синдрома, и преэклампсии. Риск возникновения преэклампсии значительно возрастает при сочетании генетически обусловленной тромбофилии с антифосфолипидным синдромом (АФС) [13,15,33].

Патогенетические особенности преэклампсии в условиях тромбофилии

Беременность представляет собой «приобретенный» фактор риска венозного тромбоэмболизма в антенатальном и послеродовом периоде. Лишь только из-за наличия гестационного процесса у женщин в 5-6 раз увеличен риск венозного тромбоэмболизма [2,16,19].

В течение гестационного процесса среди физиологических изменений свертывающей системы важными в системном кровотоке являются:

- 1) повышение уровня активных факторов свертывания и тромбинемия (в т.ч. фактор VIII, фактор фон Виллебранда, фактор V, фибриноген);
- 2) снижение естественных антикоагулянтов (анти-тромбин III (AT III), протеин С, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI));
- 3) приобретенная резистентность к активированному протеину С;
- 4) нарушение фибринолитической активности за счет повышения экспрессии ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2) и снижения секреции активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов (u-PA, t-PA).

При беременности адаптационные изменения в системе свертывания направлены на предотвращение послеродовых кровотечений, главной причины материнской смертности. Физиологическая адаптация также необходима для обеспечения интеграции быстро увеличивающегося материнского и плодового кровотоков в области их «границы раздела» – плаценты [23,25].

Согласно нашим данным, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T наиболее часто (по сравнению с другими мутациями) обнаруживается у беременных с преэклампсией. По-видимому, это обусловлено еще и наличием, помимо генетически обусловленной предрасположенности к гипергомоцистеинемии, приобретенных факторов (несбалансированное питание и соответственно дефицит фолатов, магния, витаминов группы В, высокая морбидность и в первую очередь экстрагенитальная патология), также способствующих повышению уровня гомоцистеина.

Безусловно, дополнительным обстоятельством является сочетание нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбофилии и/или сочетание генетической и приобретенной тромбофилии. Если роль АФС как причины привычного невынашивания беременности не вызывала сомнений, то преэклампсия как клиническое проявление АФС лишь недавно была включена в определение термина «антифосфолипидный синдром». Преэклампсия развива-

ется у 18% беременных с циркуляцией АФА, при этом внутриутробная задержка развития плода имеет место у 22% [21,30].

В свете последних данных о роли тромбофилии, сосудистых и внутрисосудистых расстройств в патогенезе преэклампсии, с нашей точки зрения, существуют определенные резервы в профилактике и терапии преэклампсии. С учетом исключительной роли эндотелиопатий в патогенезе преэклампсии необходимо проводить специфическую терапию, направленную на профилактику проявлений тромбофилии.

В целом успех профилактики и терапии преэклампсии зависит от своевременного начатого лечения, с учетом известных механизмов патогенеза. Учитывая одну из основополагающих теорий возникновения преэклампсии вследствие недостаточной инвазии трофобласта и неполноценной плацентации, необходимо, по возможности, обеспечить полноценную инвазию трофобласта и плацентацию. А поскольку эти процессы во многом зависят от гормонального статуса, состояния эндотелия, а также состояния системы гемостаза, важна своевременная коррекция гормональных нарушений, лечения воспалительных заболеваний и гемостазиологических нарушений еще до наступления беременности. Так, например, назначение антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у женщин с генетическими формами тромбофилии или с АФС уже в фертильном цикле, согласно данным наших ученых, улучшает прогноз во время беременности [4,6,18,25].

Несмотря на противоречивые результаты применения антиоксидантов у беременных с преэклампсией, исследования последних лет свидетельствуют о том, что применение антиоксидантов наряду с базисной терапией низкомолекулярным гепарином в фертильном цикле и с ранних сроков беременности позволяет оптимизировать ведение беременных с высоким риском развития преэклампсии [29,37].

Возвращаясь к роли различных форм тромбофилии в патогенезе преэклампсии наиболее важным представляется мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Суть заключается в том, что тромбофилия, как конечный результат, может быть следствием:

- 1) дефектов различных компонентов системы гемостаза;
- 2) различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же компонента;
- 3) варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации;
- 4) сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска [26,34].

В целом же тромбофилия является результатом: а) снижения естественной противотромботической защиты; б) активации протромботических механизмов или сочетания этих факторов.

Поскольку в условиях гипергомоцистеинемии основная патогенная роль принадлежит окислительному стрессу и свободным радикалам, то весьма обоснована, с нашей точки зрения, и ранняя антиоксидантная профилактика в группах беременных с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистеинемией. Другой важный аспект мутации MTHFR C677T в условиях преэклампсии – фолат-дефицитная анемия, которая дополнительно усугубляет гипоксию, течение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и, тем самым, способствует прогрессированию микроциркуляторных расстройств [11,12,31].

Также в патогенезе преэклампсии может иметь значение и полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), с учетом того, что во время беременности могут присутствовать и другие дополнительные факторы, способствующие повышению уровня PAI-1, такие как гипоксия, цитокины, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации: в условиях повышения его уровня резко угнетается фибринолиз, происходит недостаточное разрушение экстрацеллюлярного матрикса и внедрение бластоцисты в эндометрий, тем самым нарушается формирование системы «мать – плацента – плод». Это, с одной стороны, является причиной бесплодия и ранних преембрионических и эмбрионических потерь, а с другой – приводит к плацентарным аномалиям и составляет патогенетический механизм преэклампсии [10,14].

При этом сочетание различных факторов может быть особенно неблагоприятным, к таковым мы относим либо те формы, которые потенцируют взаимные эффекты через одни и те же механизмы (то есть действуют на одну и ту же «мишень»), являясь по отдельности менее тромбогенными, как, например, изолированные полиморфизмы генов PAI-1 или ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), либо сочетание наиболее тромбогенных форм тромбофилии (FV Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T, АФА), когда задействованы различные механизмы возникновения тромбофилии, как то эндотелиальные расстройства, повышенная тромбинемия вследствие высокого уровня факторов свертывания (как при мутации протромбина G20210A), снижение естественных противотромботических ресурсов (при мутации FV Leiden, АФС, гипофибринолизе) [15,20].

Таким образом, наличие генетически обусловленного гипофибринолиза в сочетании с другими генетическими формами тромбофилии ведет к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации, что в конечном итоге приводит к развитию таких осложнений как преэклампсия (см. рис. 1).

Материалы и методы

Принципы подготовки к беременности и ее ведение на фоне выявленной тромбофилии

Нами обследовано 65 пациенток, которые были разделены на две группы. I группу составили 35 женщин – беременные, имеющие повторные эпизоды

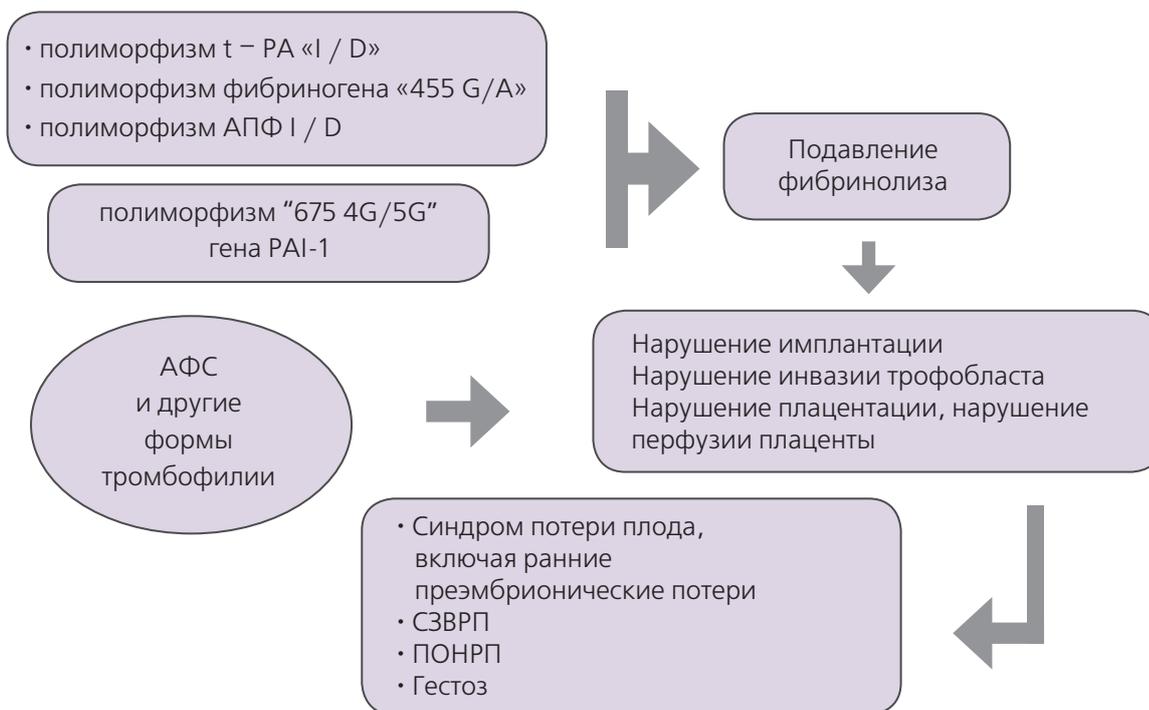


Рисунок 1. Генетический гипофибринолиз, антифосфолипидный синдром (АФС) и акушерская патология.

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АФС – антифосфолипидный синдром; СЗВРП – синдром задержки внутриутробного развития плода; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

преэклампсии в настоящую беременность. Во II группу вошли 30 первобеременных женщин с преэклампсией во время текущей беременности.

Все 35 пациенток I группы, имевшие в анамнезе случаи преэклампсии, были обследованы и наблюдались нами в течение всего гестационного периода вплоть до родоразрешения и послеродового периода. Им была проведена профилактика повторных осложнений беременности: фолиевая кислота (минимум 1 мг в сут.), БАД с антиоксидантами, витамин Е в дозировке 400 МЕ, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), также при наличии АФС или полиморфизма тромбоцитарных рецепторов была назначена ацетилсалициловая кислота – 75 мг в сут.

Пациентки II группы были обследованы в III триместре беременности с признаками уже развившейся преэклампсии. Данным пациенткам терапия была назначена с момента установления диагноза.

В качестве базисного терапевтического препарата в обеих группах мы использовали низкомолекулярные гепарины (НМГ) – надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия. Доза препарата корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, веса беременной женщины. Оценка эффективности длительного применения НМГ производилась с учетом как клинических, так и лабораторных критериев.

В процессе ведения беременности мы считаем необходимым исследование молекулярных маркеров тромбофилии, таких как комплексы ТАТ, Д-димер, так как они позволяют:

- установить наличие тромбофилии;
- обосновать противотромботическую профилактику;
- осуществлять контроль эффективности противотромботической профилактики;
- осуществлять коррекцию дозы препарата во избежание тромбо-геморрагических осложнений.

К важнейшим лабораторным критериям эффективности проводимой профилактики относится снижение вплоть до полной нормализации молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер) и нормализация агрегационной активности тромбоцитов.

Для статистической оценки полученных результатов в группах обследования использовался непарный t-тест (тест Стьюдента), для оценки эффективности лечения в пределах каждой группы использовался парный t-тест.

Результаты и их обсуждение

Согласно нашим данным, назначение антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у женщин с преэклампсией в анамнезе и генетическими формами тромбофилии и/или с АФС уже в фертильном цикле способствует улучшению прогноза беременности.

Положительная динамика через две недели противотромботической терапии была отмечена у 30 пациенток I группы и 25 пациенток II группы. У пяти пациенток I группы и пяти пациенток II группы отмечалось прогрессирование преэклампсии, в связи с чем они были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке 32-36 нед. беременности.

В I группе у 30 (78,95%) женщин произошли срочные роды. Из них 9 (25,71%) пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 21 (60%) – через естественные родовые пути. Средняя масса новорожденных составила 2900 ± 256 г, рост – $47,5 \pm 2,4$ см, среднее значение оценки по шкале Апгар по группе составило на 1 и на 5-й минуте $6,8 \pm 0,6$ и $7,4 \pm 0,6$ баллов соответственно.

Из 30 женщин II группы у 25 (83,33%) произошли срочные роды, 5 (16,67%) пациенток были родоразрешены в сроке 32-36 нед. беременности. 15 (60%) из 25 пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 10 (40%) – через естественные родовые пути. Средняя масса новорожденных в данной группе составила 3110 ± 187 г, рост – $48,5 \pm 2,5$ см, среднее значение оценки по шкале Апгар по группе на 1-й и на 5-й минуте составило $6,2 \pm 0,5$ и $7,5 \pm 0,5$ баллов соответственно. Потери плода наблюдались у четырех женщин.

При диагностировании наследственной мультигенной или комбинированной формы тромбофилии назначалась дифференцированная противотромботическая профилактика в зависимости от причины и степени ее выраженности, наличия гомо- или гетерозиготной формы мутаций, приводящих к состоянию тромбофилии, а также в зависимости от выявления циркуляции и уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер) и агрегационной активности тромбоцитов.

В процессе подготовки к беременности пациенткам I группы назначалась витаминотерапия (а при наличии АФС или полиморфизма тромбоцитарных рецепторов – мини-дозы ацетилсалициловой кислоты – 75 мг в сут.). Поддерживающая витаминотерапия включала фолиевую кислоту (минимум 1 мг в сут.), БАД с антиоксидантами, витамин Е в дозировке 400 МЕ, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК). Пациенты с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистемией получали более высокие дозы фолиевой кислоты (4 мг в сут.), а также дополнительно витамин группы В в таблетированной форме. В фертильном цикле и с наступлением беременности пациенткам к проводимой ранее терапии добавлялся НМГ надропарин кальция в профилактической дозе (от 0,3 до 0,6 мл 1 раз в сут. подкожно), реже назначались эноксапарин натрия и далтепарин натрия, с учетом критериев эффективности и безопасности (см. табл. 1). Также после консультации терапевта назначалась гипотензивная терапия.

Патогенетически обоснованная профилактика с использованием НМГ, витаминов и антиоксидантов у пациенток с преэклампсией и мультигенной тромбо-

Критерии эффективности и безопасности	
клинические	лабораторные
1. Купирование угрозы прерывания беременности	1. Снижение уровня маркеров тромбофилии: ТАТ, Д-димер
2. УЗИ-контроль	2. Нормализация агрегации тромбоцитов
3. Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока	3. Нормализация количества тромбоцитов или отсутствие снижения их количества (при исходно нормальных значениях)

Таблица 1. Критерии эффективности и безопасности протромботической профилактики у беременных диагностированными генетической или приобретенной формами тромбофилии.

филией с ранних сроков беременности позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных. При этом достоверно лучшие исходы имели место у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле. Что касается оптимизации профилактики, то в связи с выяснением новых форм тромбофилии (таких, например, как PAI-1) и роли фибринолиза на ранних этапах имплантации, нам представляется весьма многообещающим включение гирудотерапии в процесс подготовки в фертильном цикле, что требует дальнейших исследований.

Генетическое исследование демонстрирует у женщин с преэклампсией генетическую форму гипофибринолиза, которая, с нашей точки зрения, может играть важную роль в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Именно этим, а также отсутствием патогенетической терапии можно объяснить наличие бесплодия, синдрома потери плода, ФПН, преэклампсии в предшествующие беременности. В пользу этого говорит факт благополучного вынашивания беременности при применении патогенетической профилактики НМГ в прегравидарном периоде и в течение всей беременности.

Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус – повышенный уровень фибриногена, повышенный уровень PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии. Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором тромбоза у данной категории больных. Поскольку имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, то при тромботической тенденции, в случае генетических дефектов свертывания, дисфункции эндотелия эти процессы объективно нарушаются. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтези-

руемых бластоцистой, становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию, поскольку АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, но и также могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию.

Следует особо отметить, что уже по истечении 10 дней после назначения антикоагулянтов и антиагрегантов была отмечена положительная динамика снижения маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов с использованием различных индукторов. Также следует подчеркнуть, что при оценке уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов в I группе мы наблюдали статистически достоверное снижение уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов уже через 10 дней ($p < 0,001$). Во II группе снижение маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов было более достоверно значимо, чем у пациенток I группы ($p < 0,001$). Динамика уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов с использованием различных индукторов представлена на рисунках 2, 3 и 4.

После 20 нед. беременности у пациенток I группы и у беременных женщин II группы, которые наблюдались с III триместра, особое внимание уделялось не только исследованию гемостаза, но и клиническим признакам с целью раннего выявления возможных осложнений, таких как признаки преэклампсии, синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП), плацентарной недостаточности. Помимо классических признаков преэклампсии, оценивались данные доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, УЗИ, кардиотокографии. Также как и в I группе, у беременных II группы, которые наблюдались с III триместра, помимо УЗИ, осуществлялся и контроль маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока с использованием

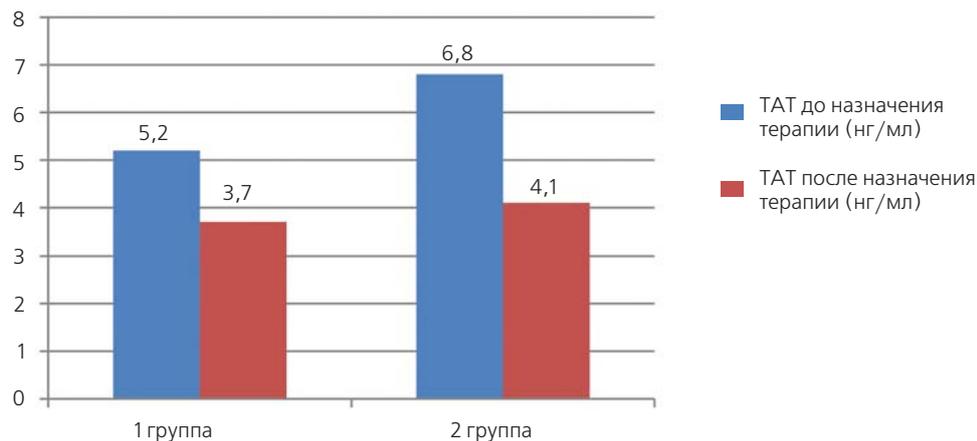


Рисунок 2. Уровень маркера тромбофилии (ТАТ) в I и II группах до назначения терапии и через 10 дней от начала терапии.

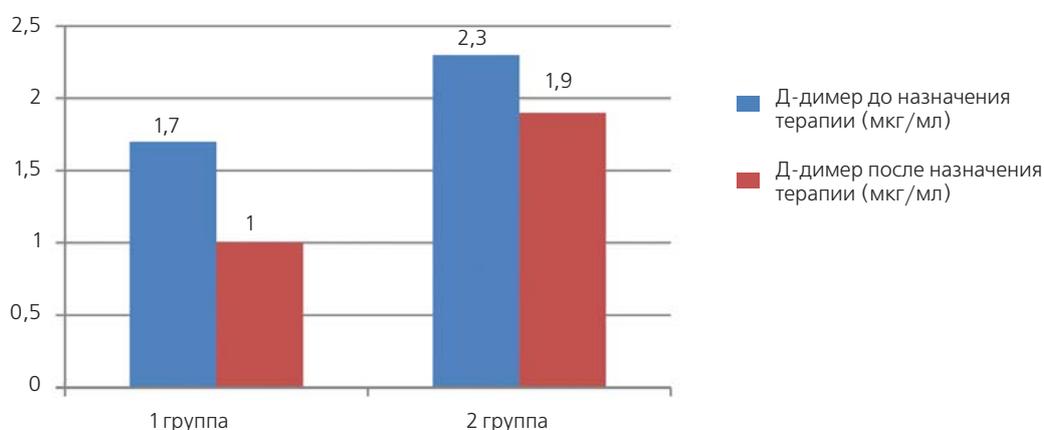


Рисунок 3. Уровень маркера тромбофилии (Д-димер) в I и II группах до назначения терапии и через 10 дней от начала терапии.



Рисунок 4. Агрегационная активность тромбоцитов у пациенток в I и II группах до терапии и через 10 дней от начала терапии.

цветного доплера, оценка клинических признаков преэклампсии, ФПН.

Заключение

Таким образом, следует признать роль тромбофилических расстройств в патогенезе осложнений геста-

ционного процесса у женщин с преэклампсией и с учетом «тромбофилической составляющей» оптимизировать ведение беременных высокого риска. Стоит подчеркнуть, что ранняя (дородовая) диагностика, патогенетическая профилактика и дифференцированная терапия позволяют не только предупредить разви-

тие акушерских осложнений, но и, следовательно, снизить материнскую смертность и заболеваемость, а также улучшить перинатальные показатели.

Позитивный эффект применения НМГ объясняется как широкими противотромботическими эффектами НМГ (анти-Ха активность, увеличение активности антитромбина III, высвобождение естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFPI, активация фибринолиза, ингибция прокоагулянтного действия лейкоцитов, взаимодействие с гепарин-кофактором II, связывание с белками, рецепторно- и нерецепторно-обусловленная модуляция сосудистого эндотелия), так и противовоспалительными эффектами НМГ (ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, снижение содержания провоспалитель-

ных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-8, интерлейкина-6 и интерлейкина-1-b), транслокация ядерного фактора NF-kB).

Патогенетически обоснованное лечение и профилактика с использованием НМГ (надропарина кальция, эноксапарина натрия, далтепарина натрия), витаминов и омега-3 ПНЖК у пациенток с различными формами тромбофилии с ранних сроков беременности позволили улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных с преэклампсией в анамнезе.

Патогенетическая профилактика повторных эпизодов преэклампсии должна быть основана на профилактике проявлений провоспалительного статуса и генетической тромбофилии.

Литература:

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз. Теория и практика. М. 2008; 272 с.
2. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дисс. ... докт. мед. наук. М. 2004; 271 с.
3. Иткина Л.В., Мозговая Е.В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом. Трудный пациент. 2008; 8: 20-29.
4. Кудинова Е.Г., Момот А.П., Трухачева Н.В. Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 14-18.
5. Макаров И.О. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод при гестозе. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 1999; 32 с.
6. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. М. 2000; 373 с.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
8. Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2002; 131 с.
9. Малышенко А.О. Иммунобиохимические маркеры системного воспалительного ответа при гестозе у беременных. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск. 2005; 24 с.
10. Мальцева Л.И., Замалева Р.С., Никогосян Д.М., Черепанова Н.А. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики тяжелого течения и осложнений гестоза. Гинекология. 2005; 7 (2): 88-89.
11. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 54-65.
12. Пересада О.А., Писаренко Е.А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях. Медицинские новости. 2007; 10: 47-50.
13. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб. 2005; 207 с.
14. Серов В.Н. Эклампсия. М. 2002. 206 с.
15. Сидорова И.С., Макаров И.О., Солоницын А.Н., Боровкова Е.И. Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе. Акушерство и гинекология. 2009; 3: 38.
16. Солоницын А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза. Автореф. ... канд. мед. наук. М. 2008; 24 с.
17. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев З.М. Гестоз: диагностика, акушерская тактика, и интенсивная терапия. М. 2007; 79 с.
18. Суханова Л.П., Юсупова А.Н., Глушенкова В.А. Клинико-статистический анализ современных тенденций материнской смертности в России. Здравоохранение Российской Федерации. 2009; 14: 14-19.
19. Сухих Г.П., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В., Милованов А.П. Преэклампсия. Руководство под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. Мурашко. М. 2010; 576 с.
20. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск. 2003; 432 с.
21. Azizieh F., Raghupathy R., Makhsecd M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol. 2005; 54 (1): 30-37.
22. Bick Rodger L., Hoppensteadt D. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology. Ed. R.L. Bick et al. Published by Cambridge University Press. 2006.
23. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2006; 11: 309-316.
24. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Theron A.J. Oxidative stress in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80 (8): 719-725.144.
25. Braekke K., Harsem N.K., Staff A.C. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. J. Pediatr. Res. 2006; 60 (5): 560-564.
26. Bussen S. Influence of the vascular endothelial growth, factor on the development of severe pre-eclampsia or HELLP syndrome. Arch. Gynecol Obstet. 2010; 24-32.
27. Chamy V.M., Lepe J., Catalán A., Retamal D., Escobar J.A. Oxidative stress is closely related to clinical-severity of pre-eclampsia. J. Biol. Res. 2006; 39 (2): 229-236.
28. Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15: 2440-2448.
29. Hertig A., Liere P. New markers in preeclampsia. Clin. Chim. Acta. 2010; 411 (21-22): 1591-1595.
30. Kulkarni A.V., Mehendale S.S., Yadav H.R., Kilari A.S. et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia. J Hypertens Res. 2010; 33 (6): 561-567.
31. Lewis DF., Canzoneri B.J., Gu Y., Zhao S., Wang Y. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM, and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies. Am J Reprod Immunol. 2010; 64 (6): 376-383.
32. Liu Q., He J, Dong MY. Lou Clinical features and prognosis of early-onset preeclampsia. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005; 34 (6): 506-509.
33. Lopes L., Jacob G.P. Thrombophilia testing in pregnancy: should we agree to disagree? J Perinat Med. 2014.
34. Mutter W.P., Karuman-chi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. J Microvasc. Res. 2008; 75 (1): 1-8.

35. Ouyang Y.Q., Li S.J., Zhang Q., Cai H.B., Chen H.P. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. *J Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb; 28 (1): 56-62.

References:

1. Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Preeclampsia. theory and practice [*Gestoz teoriya i praktika (in Russian)*]. Moscow. 2008; 272 s.
2. Bitsadze V.O. The pathogenesis, principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, due to thrombophilia. MD diss. [*Patogenez, printsipy diagnostiki i profilaktiki oslozhnenii beremennosti, obuslovlennykh trombofiliei. Diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2004; 271 s.
3. Itkina J.I.B., Mozgovaya E.V. *Trudnyi patsient*. 2008; 8: 20-29.
4. Kudina E.G., Momot A.P., Trukhacheva N.V. The analysis of the effectiveness of thromboprophylaxis among pregnant women with mesenchymal dysplasia. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoepidemiology and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (2): 14-18 (In Russian).
5. Makarov I.O. The functional state of the system mother-placenta-fetus gestosis. MD diss. [*Funktsional' noe sostoyanie sistemy mat'-platsenta-plod pri gestoze. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 1999; 32 s.
6. Makatsariya A.D. Antiphospholipid syndrome [*Antifosfolipidnyi sindrom (in Russian)*]. Moscow. 2000; 373 s.
7. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [*Trombofilii i protivotromboticheskaya terapiya v akusherskoi praktike (in Russian)*]. Moscow. 2003; 904 s.
8. Matveeva T.E. Questions pathogenesis and prevention of fetal loss syndrome in pregnant women with thrombophilia. PhD diss. [*Voprosy patogeneza i profilaktiki sindroma poteri ploda u beremennykh s trombofiliei. Diss. ...kand. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2002; 131 s.
9. Malysenko A.O. Immune Biochemical markers of systemic inflammatory response in pregnant women with preeclampsia. PhD diss. [*Immunobiokhimicheskie markery sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri gestoze u beremennykh. Avtoref. diss. ...kand. med. nauk (in Russian)*]. Novosibirsk. 2005; 24 s.
10. Mal'tseva L.I., Zamaleeva R.S., Nikogosyan D.M., Cherepanova H.A. *Ginekologiya*. 2005; 7 (2): 88-89.

36. Sibai B.M. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005; 105 (2): 402-410.

11. Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 54-65 (in Russian).
12. Peresada O.A., Pisarenko E.A. *Meditsinskie novosti*. 2007; 10: 47-50.
13. Repina M.A. Pre-eclampsia and maternal mortality [*Preeklampsiya i materinskaya smertnost' (in Russian)*]. SpB. 2005; 207 s.
14. Serov V.N. Eclampsia [*Eklampsiya (in Russian)*]. Moscow. 2002. 206 s.
15. Sidorova I.S., Makarov I.O., Solonitsyn A.N., Borovkova E.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 3: 38.
16. Solonitsyn A.N. The clinical significance of angiogenesis markers to determine the severity of preeclampsia. PhD diss. [*Klinicheskoe znachenie markerov angiogeneza dlya opredeleniya tyazhesti gestoza. Avtoref. ...kand. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2008; 24 s.
17. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Musaev Z.M. Preeclampsia: diagnostics, obstetric tactics and intensive care [*Gestoz: diagnostika, akusherskaya taktika, i intensivnaya terapiya (in Russian)*]. Moscow. 2007; 79 s.
18. Sukhanova L.P., Yusupova A.N., Glushenkova V.A. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2009; 14: 14-19.
19. Sukhikh G.P., Murashko J.I.E., Van'ko J.I.B., Milovanov A.P. Preeclampsia. Manual ed. Acad. RAMS GT Sukhikh, prof. Murashko [*Preeklampsiya. Rukovodstvo pod red. akad. RAMN G.T. Sukhikh, prof. Murashko (in Russian)*]. Moscow. 2010; 576 s.
20. Shifman E.M. Pre-eclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome [*Preeklampsiya, eklampsiya, HELLP-sindrom (in Russian)*]. Petrozavodsk. 2003; 432 s.
21. Azizieh F., Raghupathy R., Makhsecd M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2005; 54 (1): 30-37.
22. Bick Rodger L., Hoppensteadt D. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology. Ed. R.L. Bick et al. Published by Cambridge University Press. 2006.
23. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006; 11: 309-316.

37. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010; 29 (3): 13-18.

24. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Theron A.J. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80 (8): 719-725.144.
25. Braekke K., Harsem N.K., Staff A.C. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. *J. Pediatr. Res*. 2006; 60 (5): 560-564.
26. Bussen S. Influence of the vascular endothelial growth, factor on the development of severe pre-eclampsia or HELLP syndrome. *Arch. Gynecol Obstet*. 2010; 24-32.
27. Chamy V.M., Lepe J., Catalán A., Retamal D., Escobar J.A. Oxidative stress is closely related to clinical-severity of pre-eclampsia. *J. Biol. Res*. 2006; 39 (2): 229-236.
28. Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15: 2440-2448.
29. Hertig A., Liere P. New markers in preeclampsia. *Clin. Chim. Acta*. 2010; 411 (21-22): 1591-1595.
30. Kulkarni A.V., Mehendale S.S., Yadav H.R., Kilari A.S. et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia. *J Hypertens Res*. 2010; 33 (6): 561-567.
31. Lewis DF., Canzoneri B.J., Gu Y., Zhao S., Wang Y. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM, and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 64 (6): 376-383.
32. Liu Q., He J, Dong MY. Lou Clinical features and prognosis of early-onset preeclampsia. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005; 34 (6): 506-509.
33. Lopes L., Jacob G.P. Thrombophilia testing in pregnancy: should we agree to disagree? *J Perinat Med*. 2014.
34. Mutter W.P., Karuman-chi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Microvasc. Res*. 2008; 75 (1): 1-8.
35. Ouyang Y.Q., Li S.J., Zhang Q., Cai H.B., Chen H.P. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. *J Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb; 28 (1): 56-62.
36. Sibai B.M. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005; 105 (2): 402-410.
37. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010; 29 (3): 13-18.

Сведения об авторе:

Атабаева Хадижат Лемиевна – зав. отделением патологии беременности РКЦОЗМиР им. А. Кадыровой г. Грозного. Адрес: ул. С.Ш. Лорсанова, 1, г. Грозный, Чеченская республика, Россия, 364051. E-mail: vedeno195@mail.ru.

About the author:

Atabaeva Khadizhat Lemievna – head of the department of pathology of pregnant Republican clinical center maternal and child health. Address: ul. S.Sh. Lorsanova, 1, Grozny, Chechen Republic, Russia, 364051. E-mail: vedeno195@mail.ru