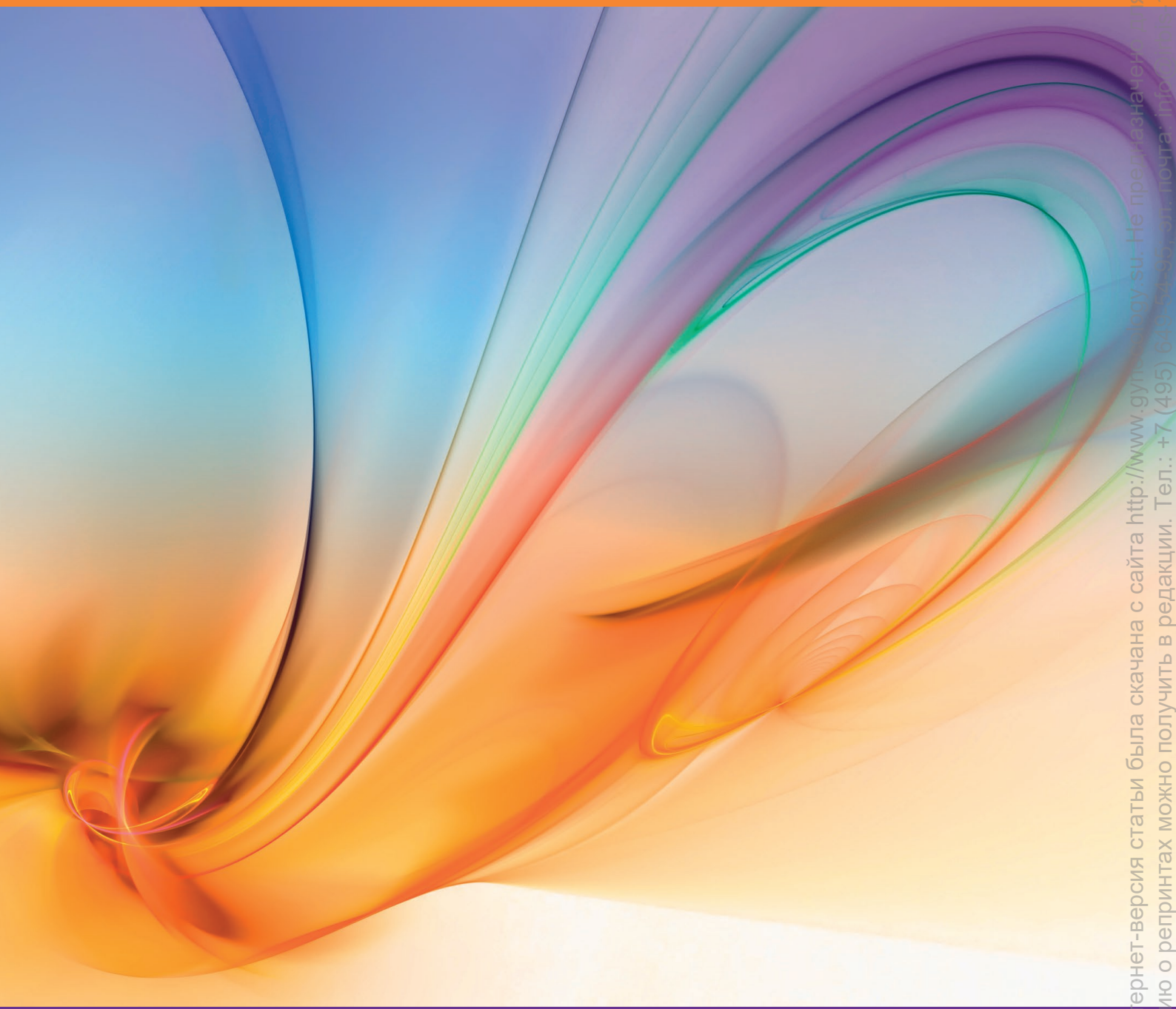
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 647-[illegible], эл. почта: info@[illegible].ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

Оригинальное исследование | Original article

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.178

Современные подходы к применению антиагрегантных и антикоагулянтных средств у беременных с тромбоцитопенией, обусловленной активацией системы гемостаза

О.Л. Мысик[1], М.С. Зайнулина[1,2]

[1]СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»; Россия, 192014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5;

[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

***Для контактов:** Ольга Леонидовна Мысик, e-mail: olga_mysik88@mail.ru*

Резюме

Введение. В настоящее время нарушения системы гемостаза продолжают занимать одно из лидирующих мест в патогенезе репродуктивных потерь, ассоциируются с высоким риском невынашивания беременности и остаются одной из главных причин развития серьезных акушерских осложнений. Остаются актуальными вопросы целесообразности, эффективности и безопасности применения препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у беременных с тромбоцитопенией на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови. Изучение патогенеза развития тромбоцитопении при беременности и поиск новых методов коррекции системы гемостаза обусловлены высоким риском развития различных перинатальных осложнений и необходимостью проведения профилактических мер с целью их предотвращения.

Цель исследования: изучить изменения в системе гемостаза и клинические исходы у беременных с тромбоцитопенией, обосновать применение антиагрегантов и антикоагулянтов у беременных с активацией внутрисосудистого свертывания крови для профилактики развития тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое проспективное исследование с включением 299 беременных в сроке гестации 22,85 [22,00; 25,00] нед, средний возраст которых составил 31,06 [27,75; 35,00] лет. Выделено 3 группы: основную группу составили 124 беременных со сниженным количеством тромбоцитов и активацией внутрисосудистого свертывания крови, которые получали препарат АСК (комбинированный препарат: АСК 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг/сут) и НМГ (эноксапарин натрия в индивидуально подобранной дозе) в течение 4 нед; 125 беременных группы сравнения не получали данных групп препаратов; в контрольную группу включили 50 женщин с нормальными показателями тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. Всем пациенткам было проведено клинико-анамнестическое и лабораторное обследование, оценены клинические исходы беременности.

Результаты. На фоне применения препаратов АСК и НМГ у беременных основной группы наблюдали улучшение параметров гемостаза: отмечалось значимое увеличение количества тромбоцитов, снижение содержания фибриногена, протромбинового индекса, а также нормализация уровня антитромбина III ($p < 0,01$). В основной группе на фоне лечения в отличие от группы сравнения было установлено существенное снижение ($p < 0,01$) скорости (83,6 ± 2,3 % и 72,4 ± 2,7 %) и степени (86,4 ± 2,7 % и 74,4 ± 2,8 %) агрегации тромбоцитов и снижение содержания Д-димера ($p < 0,01$). Частота выявления хронической плацентарной недостаточности была значимо выше ($p < 0,01$) в группе сравнения (n = 50; 41,32 %), чем в основной группе беременных, получавших препараты АСК и НМГ (n = 20; 16,52 %), также как и частота развития преэклампсии средней ($p = 0,016$) и тяжелой ($p = 0,018$) степени. При сравнении объема кровопотери при родоразрешении различий между основной группой и группой сравнения не зарегистрировано ($p = 0,46$); отмечена только статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p = 0,04$), в которой установлена наименьшая кровопотеря – 337,9 [200,0; 600,0] мл по сравнению с двумя другими группами ($p_{1,3} = 0,05$; $p_{2,3} = 0,04$). Надо отметить, что во всех группах объем кровопотери оставался в переделах физиологически допустимой нормы.

Заключение. В результате проведенного клинико-лабораторного исследования обоснована целесообразность применения препаратов АСК и НМГ в качестве профилактики развития тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 2
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

у беременных с активацией внутрисосудистого свертывания крови и тромбоцитопенией, а также доказана безопасность применения данных групп препаратов при беременности.

Ключевые слова: тромбоцитопения, тромботические микроангиопатии, преэклампсия, эклампсия, тромбофилии, антикоагулянты, антиагреганты, плацента-ассоциированные осложнения

Для цитирования: Мысик О.Л., Зайнулина М.С. Современные подходы к применению антиагрегантных и антикоагулянтных средств у беременных с тромбоцитопенией, обусловленной активацией системы гемостаза. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(2):132–142. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.178.

Current approaches to the use of antiplatelet and anticoagulant drugs in pregnant women with thrombocytopenia caused by hemostasis activation

Olga L. Mysik[1], Marina S. Zainulina[1,2]

[1]Snegirev Maternity Hospital № 6; 5 Mayakovskogo Str., Saint Petersburg 192014, Russia;

[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia

Corresponding author: *Olga L. Mysik, e-mail: olga_mysik88@mail.ru*

Abstract

Introduction. At present, hemostasis disorders still hold one of the lead places in the pathogenesis of reproductive losses associated with high risk of miscarriage and remain one of the major causes for developing serious obstetric complications. Relevance, efficacy and safety of using drugs containing acetylsalicylic acid (ASA) and low molecular weight heparins (LMWH) in pregnant women with thrombocytopenia comorbid with intravascular coagulation activation remain pressing issues. The study of thrombocytopenia pathogenesis during pregnancy and search for new methods of hemostasis correction are accounted for by high risk of developing diverse perinatal complications and necessity to conduct prophylactic measures for their prevention.

Aim: to study hemostasis changes and clinical outcomes in pregnant women with thrombocytopenia, to substantiate the use of antiplatelet agents and anticoagulants in pregnant women with activated intravascular blood coagulation for preventing development of thromboembolic and placenta-associated complications of pregnancy.

Materials and Methods. A multicenter prospective study was conducted by enrolling 299 pregnant women at a gestational age of 22.85 [22.00; 25.00] weeks, whose average age was 31.06 [27.75; 35.00] years. There were distinguished three groups: main group (n = 124) consisted of pregnant women with lowered platelet count and activated intravascular blood coagulation, who received ASA preparations and LMWH in prophylactic doses for 4 weeks; pregnant comparison groups (n = 125) received no such drugs; control group (n = 50) consisted of women with normal platelet counts during physiological pregnancy. All patients underwent clinical, anamnestic and laboratory examination, and the clinical outcomes of pregnancy were assessed.

Results. It was found that use of ASA (a combined drug: ASA 75 mg + magnesium hydroxide 15.2 mg/day) and LMWH (enoxaparin sodium) in pregnant women from the main group were noted to improve hemostasis parameters: via markedly increased platelet count, decreased fibrinogen level, prothrombin index as well as normalized antithrombin III level ($p < 0.01$). It was also found during treatment that the D-dimer level and the rate (83.6 ± 2.3 % and 72.4 ± 2.7 %) and the degree (86.4 ± 2.7 % and 74.4 ± 2.8 %) of platelet aggregation in the main group (in contrast with comparison group) were significantly decreased ($p < 0.01$). The frequency of detected chronic placental insufficiency was significantly higher ($p < 0.01$) in the comparison group (n = 50; 41.32 %) vs. the main group after receiving ASA and LMWH (n = 20; 16.52 %). The incidence of moderate ($p = 0.016$) and severe ($p = 0.018$) preeclampsia was significantly higher in the comparison group vs. the main group. While comparing the volume of blood loss during delivery, there were no differences between the main group and the comparison group ($p = 0.46$); it was noted only a statistically significant difference compared to the control group ($p = 0.04$), in which the lowest blood loss was found (337.9 [200.0; 600.0] ml) in comparison with the other two groups ($p_{1,3} = 0.05$; $p_{2,3} = 0.04$). It should be noted that the volume of blood loss in all groups remained within the physiological permissible range.

Conclusion. Our clinical and laboratory study allowed to substantiate relevance of using ASA and LMWH drugs in pregnant women with thrombocytopenia comorbid with confirmed activation of intravascular blood coagulation, for prevention of thromboembolic and placenta-associated complications of pregnancy as well as proved safety of such drugs during pregnancy.

Keywords: thrombocytopenia, thrombotic microangiopathies, preeclampsia, eclampsia, thrombophilia, anticoagulants, antiplatelet agents, placenta-associated complications

For citation: Mysik O.L., Zainulina M.S. Current approaches to the use of antiplatelet and anticoagulant drugs in pregnant women with thrombocytopenia caused by hemostasis activation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):132–142. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.178.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 2
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Нарушения в системе гемостаза продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре причин бесплодия и невынашивания беременности.
- Тромбоцитопения является вторым (после анемии) по значимости цитопеническим синдромом при беременности.
- Беременные с тромбоцитопенией составляют группу риска по развитию кровотечений, тромботических осложнений как во время беременности, в родах, так и послеродовом периоде.

Что нового дает статья?

- Правильный алгоритм диагностики и ведения беременных с тромбоцитопенией на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови позволяет снизить риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности.
- Своевременное назначение антиагрегантных и антикоагулянтных средств беременным с тромбоцитопенией, обусловленной активацией системы гемостаза, позволяет предотвратить развитие серьезных акушерских осложнений и улучшить клинические исходы беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Применение препаратов ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов у беременных с тромбоцитопенией, обусловленной активацией системы гемостаза, позволяет предупредить развитие таких акушерских осложнений, как преэклампсия и плацентарная недостаточность и предотвратить развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.
- Своевременная патогенетическая терапия с применением антиагрегантных и антикоагулянтных средств у беременных с тромбоцитопенией и активацией системы гемостаза позволяет снизить риск возможных тромботических осложнений как во время беременности, в родах, так и в послеродовом периоде.

Highlights

What is already known about this subject?

- Hemostasis disturbances remain to hold one of the lead places in the pattern of the causes resulting in infertility and miscarriage.
- Thrombocytopenia is the second (after anemia) most important cytopenic syndrome in pregnancy.
- Pregnant women with thrombocytopenia constitute a risk group for development of bleeding, thrombotic complications, both during pregnancy, labor, and in the postpartum period.

What are the new findings?

- A proper algorithm for diagnostics and management of pregnant women with thrombocytopenia accompanied with activated intravascular blood coagulation allow to reduce a risk of developing placenta-associated complications of pregnancy.
- Timely administration of antiplatelet and anticoagulant agents in pregnant women with thrombocytopenia caused by hemostasis activation prevents development of serious obstetric complications and improves clinical outcomes of pregnancy.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The use of acetylsalicylic acid and low molecular weight heparins in pregnant women with thrombocytopenia caused by hemostasis activation can prevent development of obstetric complications such as preeclampsia, placental insufficiency and development of premature detachment of the normally located placenta.
- Timely pathogenetic therapy using antiplatelet and anticoagulant drugs in pregnant women with thrombocytopenia and hemostasis activation can reduce a risk of potential thrombotic complications, both during pregnancy, labor, and in postpartum period.

Введение / Introduction

В настоящее время проблемы системы гемостаза продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре причин бесплодия, невынашивания беременности, а также ассоциируются с риском развития многих гестационных осложнений. По обобщенным данным мировой литературы, на 1000 родов приходится 2–5 тромбогеморрагических осложнений [1–3]. В экономически развитых странах за последние десятилетия удалось снизить материнскую смертность от геморрагических осложнений, сепсиса, и на сегодняшний день лидирующую позицию в ее структуре занимают тромбоэмболии [4, 5–7]. Тромботические осложнения, по данным различных авторов, составляют 0,3–3,5 %, а у беременных старше 40 лет встречаются в 7–10 % случаев. Тромботические нарушения в плаценте являются частыми находками при наличии осложнений беременности, таких как тяжелая преэклампсия (ПЭ) [8–10], плацентарная недостаточность [11], преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [12].

Тромбоцитопения является вторым (после анемии) по значимости цитопеническим синдромом при беременности [13, 14]. По различным данным, у беременных тромбоцитопения встречается в 4 раза чаще, чем у небеременных, достигая 11,6 % [14–16]. Снижение количества тромбоцитов в некоторых случаях ассоциируется с развитием таких акушерских осложнений, как преждевременные роды и ПОНРП [17]. Случаи тяжелой тромбоцитопении могут сопровождаться системным поражением эндотелия и связаны с высоким риском развития перинатальных осложнений.

Беременные с тромбоцитопенией составляют группу риска по развитию не только кровотечений, но и тромботических осложнений как во время беременности и в родах, так и в послеродовом периоде; особенно риск возрастает в случае предстоящих хирургических вмешательств. Наиболее частые причи-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 2
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

ны снижения тромбоцитов при беременности связаны с повышенным потреблением тромбоцитов в результате активации внутрисосудистого свертывания крови, в остальных случаях они связаны с фоновой патологией и не диагностированными ранее заболеваниями. Чрезмерная активация, потребление компонентов свертывания крови и их ингибиторов приводят к развитию коагулопатии потребления и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, характерными гемостазиологическими проявлениями которого являются тромбоцитопения и изменение содержания в крови мономеров фибрина. Каскад этих событий влечет за собой развитие гипоксии, ацидоза, интоксикации организма продуктами белкового распада и может приводить как к развитию полиорганной недостаточности, так и развитию тромбогеморрагических осложнений [18]. Выраженность тромбинемии определяет масштабы фибринообразования, размеры и количество агрегатов тромбоцитов, которые блокируют микроциркуляцию в жизненно важных органах и способствуют тромбообразованию в крупных сосудах.

В клинической практике выделяют целый ряд тромботических микроангиопатий, вызывающих как потребление тромбоцитов, так и факторов коагуляции, которые включают ПЭ, эклампсию и HELLP-синдром. Потребление тромбоцитов и факторов свертывания может быть также связано с наличием генетической тромбофилии и с циркуляцией антифосфолипидных антител. По данным зарубежной литературы, ПЭ осложняет 3–6 % беременностей [19, 20] и составляет от 5–21 % всех случаев тромбоцитопении при беременности [15, 21]. В структуре материнской смертности это состояние стабильно занимает 2–3 место и является одним из самых тяжелейших осложнений беременности [22–24]. У беременных с ПЭ происходят выраженные нарушения в системе гемостаза [25, 26]. Уже на ранних стадиях в первую очередь страдает сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза: происходит усиление адгезивно-агрегационной активности и нарушение метаболизма тромбоцитов [27–32]. При наличии тяжелой ПЭ в плаценте часто отмечаются тромботические нарушения [8–10, 32], развивается плацентарная недостаточность [11] и может происходить ПОНРП [12].

В исследовании, проведенном Г.С. Салахеевой с соавт., выявлены характерные сдвиги со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза, коррелирующие с тяжестью течения ПЭ [33]. При умеренной ПЭ, а также при ее тяжелом течении возникала выраженная тромбоцитопения. Надо отметить, что контролируемая противотромботическая профилактика и терапия с применением препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) позволяют предупредить развитие большинства перинатальных, плацента-ассоциированных осложнений, в патогенезе которых лежит активация внутрисосудистого свертывания крови, потребление тромбоцитов и тромбообразование.

Цель исследования: изучить изменения в системе гемостаза и клинические исходы у беременных с тромбоцитопенией, обосновать применение антиагрегантов и антикоагулянтов у беременных с активацией внутрисосудистого свертывания крови для профилактики развития тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Материалы и методы / Materials and Methods

В период с 2016 по 2018 гг. в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» и в СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» проведено многоцентровое проспективное исследование с включением 299 беременных в сроке гестации 22,85 [22,00; 25,00] нед.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: беременные с подтвержденной активацией внутрисосудистого свертывания крови и риском развития тромбоэмболических осложнений; беременные с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов менее 150×10^9/л); возраст от 20 до 40 лет; информированное согласие женщины на участие в программе исследования.

Критерии исключения: беременные с иммунной тромбоцитопенией (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), с врожденной тромбоцитопенией, с наследственными и приобретенными коагулопатиями, системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа с генерализованными осложнениями, с тромбоцитопенией менее 50×10^9/л.

Дизайн исследования / Study design

Всем беременным было проведено полное клинико-лабораторное и анамнестическое обследование, назначена индивидуальная терапия. Наблюдение за пациентками осуществляли по схеме, включавшей 3 основных визита (**табл. 1**).

На первом визите был полностью собран анамнез, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией, выполнена оценка системы гемостаза по данным клинического анализа крови и агрегационной функции тромбоцитов. Всем беременным с тромбоцитопенией и доказанной активацией внутрисосудистого свертывания крови была назначена патогенетическая терапия, которая включала назначение профилактических доз АСК (комбинированный препарат: АСК 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг/сут) и НМГ (эноксапарин натрия в индивидуально подобранной дозе). На втором визите через 4 нед было повторно выполнено УЗИ с доплерометрией, проведена оценка результатов терапии по данным клинического анализа крови, коагулограммы и данным оценки агрегационной активности тромбо-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Протокол обследования беременных, включенных в исследование.

Table 1. A protocol for examining pregnant women enrolled to the study.

Методы обследования **Study methods**	**Визит 1** **Visit 1**	**Визит 2** **Visit 2**	**Визит 3** **Visit 3**
Продолжительность наблюдения Length of examination	Срок гестации 22,85 [22,00; 25,00] нед Gestational age 22,85 [22,00; 25,00] weeks	Через 4 нед после первого визита 4 weeks after visit 1	Второй день после родов Day 2 after delivery
Сбор анамнеза Anamnesis collection	•	•	
Оценка показателей расширенной коагулограммы Assessed parameters in extended coagulogram	•	•	
Оценка агрегационной активности тромбоцитов Assessed platelet aggregation potential	•	•	
Ультразвуковое исследование с доплерометрией Doppler ultrasound examination	•		
Назначение препаратов АСК (АСК 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг/сут) и НМГ (эноксапарин натрия) в индивидуальных дозах на 4 нед Administered ASA (75 mg ASA + 15.2 mg/day magnesium hydroxide) and LMWH (enoxaparin sodium) at individualized dose	•		
Оценка результатов терапии Assessed therapy results		•	
Оценка исходов родов и объема кровопотери Assessed labor outcome and blood loss volume			•

Примечание: *АСК – ацетилсалициловая кислота; НМГ – низкомолекулярный гепарин.*

Note: *ASA – acetylsalicylic acid; LMWH – low molecular weight heparin.*

цитов. На третьем визите был проведен анализ частоты родов через естественные родовые пути, оценка исходов родов и объема кровопотери при родоразрешении.

Группы обследованных / Study groups

Выделено 3 группы: основную группу составили 124 беременных с тромбоцитопенией, которые получали препараты АСК (комбинированный препарат: АСК 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг/сут) и профилактические дозы НМГ (эноксапарин натрия в индивидуально подобранной дозе) в течение 4 нед; для каждой пациентки назначение препарата проводилось решением консилиума с учетом всех тромботических рисков. Беременные группы сравнения (n = 125) не получали данных групп препаратов, а принимали препараты, улучшающие реологические свойства крови: сулодексид (500 ЛЕ/сут) и/или дипиридамол (75 мг/сут). В контрольную группу включили 50 женщин с нормальными показателями тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. Все обследованные беременные с тромбоцитопенией, составившие основную группу и группу сравнения, соответствовали критериям включения и исключения.

Методы лабораторной диагностики / Methods of laboratory diagnostics

Каждой пациентке в процессе исследования 2 раза измеряли показатели расширенной коагулограммы: протромбиновый индекс, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), антитромбин III, содержание фибриногена. Расширенная коагулограмма выполнялась с использованием коагулометра ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) и реактивов HemosIL (Италия). Прибор представляет собой полностью автоматизированный, управляемый микро-ЭВМ анализатор с микроцентрифугой. Анализатор ACL-200 способен производить автоматическую калибровку, в нем имеется программа «Систем Престижн» системы контроля точности работы прибора, которая обеспечивает высокий уровень качества получаемых результатов.

Определение содержания Д-димеров в плазме периферической крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Technozym D-Dimer ELISA Kit», 96 фирмы Technoclone (Австрия). Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (агрегационной активности тромбоцитов) проводили на аппарате Chrono-log 590 (США). Ультразвуковую фетометрию, а также доплерометрию плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока проводили на ультразвуковом диагностическом сканере Sonnace 6000 (Япония) с использованием трансабдоминального конвексного датчика с частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика с частотой 7,5 МГц.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 2
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», протокол № 78 от 23.06.2016. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были информированы о характере исследования, включении результатов обследования в научное исследование и давали письменное информированное согласие.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выборок, удовлетворяющих нормальному закону распределения по критерию Шапиро–Уилка, данные представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего. Выборки с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала – нижний квартиль (25 %), верхний квартиль (75 %). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных беременных / Clinical and anamnestic characteristics of examined pregnant women

Средний возраст всех обследованных женщин составил 31,06 [27,75; 35,00] лет. Обследованные всех групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,48$). Срок беременности на момент включения в исследование во всех группах значимо не различался ($p > 0,05$) и составил 24/25 нед, средний срок гестации составил 22,85 [22,00; 25,00] нед. Среди всех обследованных в основной группе было 69 (55,3 %) первородящих, в группе сравнения – 41 (52,8 %), в контрольной группе – 26 (52,0 %); повторнородящих в основной группе было 55 (44,7 %), в группе сравнения – 59 (47,2 %), в контрольной группе – 24 (48,0 %). Статистические различия по паритету между группами не выявлены ($p = 0,9$). В основной группе без применения вспомогательных репродуктивных технологий беременность наступила у 88 % ($n = 109$) женщин, в группе сравнения – у 93 % ($n = 116$), в контрольной группе – у 90 % ($n = 45$); значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,398$). Тромбоцитопенический синдром в основной группе развился на сроке беременности 23,21 [22,00; 29,00] нед, в группе сравнения – 22,99 [22,00; 30,50] нед. Группы были сопоставимы по сроку беременности на момент развития тромбоцитопении ($p = 0,9$).

Экстрагенитальная патология / Extragenical pathology

При анализе экстрагенитальной патологии выявлено, что частота встречаемости варикозной болезни с поражением вен нижних конечностей была статистически значимо выше в основной группе – 25,9 % ($n = 32$) и в группе сравнения – 31,2 % ($n = 39$); в контрольной группе частота составила 12,0 % ($n = 6$) ($p = 0,02$). Стоит отметить, что варикозная болезнь, сопутствующая наследственной тромбофилии, способствует развитию тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). Некоторые исследователи утверждают, что риск развития тромботических осложнений в 2,0–2,5 раза выше как во время беременности, так и в послеродовом периоде у женщин с наследственными формами тромбофилии и варикозной болезнью, чем у лиц без сопутствующей варикозной болезни [34].

Система гемостаза / Hemostasis system

Беременным с тромбоцитопенией и подтвержденной активацией внутрисосудистого свертывания были назначены низкие дозы АСК (комбинированный препарат: АСК 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг/сут) и НМГ (эноксапарин натрия в индивидуально подобранной дозе) в соответствии с весовыми показателями и выраженностью изменений в системе гемостаза. Препараты беременные получали в течение 4 нед.

При изучении системы гемостаза у беременных с тромбоцитопенией, получавших лечение препаратами АСК и НМГ, была выявлена значительная положительная динамика гематологических показателей. Сравнительный анализ параметров гемостаза представлен в **таблице 2**.

При оценке системы гемостаза в основной группе беременных с тромбоцитопенией, получавших терапию препаратами АСК и НМГ, выявлена нормализация коагуляции и сосудисто-тромбоцитарных показателей гемостаза. На фоне лечения в течение 4 нед в основной группе отмечалось значимое увеличение количества тромбоцитов, снижение содержания фибриногена, протромбинового индекса, а также нормализация уровня антитромбина III ($p < 0,01$). Также в результате анализа полученных данных было установлено существенное снижение скорости и степени агрегации тромбоцитов и содержания Д-димера в основной группе в отличие от группы сравнения ($p < 0,01$).

Акушерские осложнения беременности / Obstetric pregnancy complications

При оценке акушерских осложнений беременности (**табл. 3**) обнаружено, что беременные с тромбоцитопенией составляют группу риска по развитию таких гестационных осложнений, как угроза прерывания беременности, развитие ПЭ и плацентарной недостаточности.

Как видно из **таблицы 3**, выявлена высокая частота встречаемости угрозы прерывания беременности:

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у обследованных беременных.

Table 2. Hemostasis parameters in examined pregnant women.

Параметр Parameter	Основная группа Main Group (n = 123) M ± σ		Группа сравнения Comparison Group (n = 125) M ± σ		Контрольная группа Control Group (n = 50) M ± σ		p
	1		2		3		
	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	
Тромбоциты, $\times 10^9$/л Platelets, $\times 10^9$/L	129,7 ± 21,3	164,4 ± 38,2	126,9 ± 20,6	117,90 ± 19,09	221,20 ± 53,15	217,80 ± 61,99	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
Индекс АПТВ APTT index	0,91 ± 0,09	0,90 ± 0,08	0,90 ± 0,127	0,91 ± 0,10	0,82 ± 0,09	0,88 ± 0,14	$p_{1,2} = 0,48$ $p_{1,3} = 0,29$ $p_{2,3} = 0,32$
Протромбиновый индекс Prothrombin index	124,20 ± 19,54	116,7 ± 15,79	122,9 ± 15,8	135,20 ± 15,36	116,70 ± 5,63	122,90 ± 8,26	$p_{1,2} = 0,003$ $p_{1,3} = 0,86$ $p_{2,3} = 0,12$
МНО INR	0,90 ± 0,07	0,91 ± 0,06	0,91 ± 0,06	0,90 ± 0,07	0,88 ± 0,04	0,87 ± 0,05	$p_{1,2} = 0,25$ $p_{1,3} = 0,17$ $p_{2,3} = 0,19$
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,95 ± 0,77	4,77 ± 0,75	4,79 ± 0,48	5,20 ± 0,50	4,20 ± 0,125	4,30 ± 0,07	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} = 0,16$ $p_{2,3} < 0,01$
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	14,5 ± 1,2	13,8 ± 1,5	14,2 ± 1,1	16,3 ± 1,7	13,9 ± 0,7	14,1 ± 1,3	$p_{1,2} = 0,08$ $p_{1,3} = 0,94$ $p_{2,3} = 0,21$
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	83,11 ± 0,79	92,87 ± 0,57	82,24 ± 0,35	81,15 ± 0,36	88,01 ± 0,37	89,20 ± 0,13	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} = 0,6$ $p_{2,3} < 0,01$
Скорость агрегации с 2 мкМ АДФ, % Aggregation rate with 2 μM ADP, %	83,6 ± 2,3	72,4 ± 2,7	81,8 ± 2,2	84,5 ± 1,8	80,60 ± 1,63	81,02 ± 1,60	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} = 0,6$ $p_{2,3} = 0,7$
Степень агрегации с 2 мкМ АДФ, % Aggregation degree with 2 μM ADP, %	86,4 ± 2,7	74,4 ± 2,8	83,2 ± 1,0	86,5 ± 3,8	82,3 ± 2,2	84,1 ± 2,08	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} = 0,16$ $p_{2,3} = 0,74$
Д димеры, нг/мл D-dimers, ng/ml	772,18 ± 83,59	567,59 ± 93,8	759,2 ± 78,3	836,0 ± 82,2	410,9 ± 44,5	491,17 ± 48,90	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$

Примечание: *$p_{1,2}$ – различия между группами 1 и 2; $p_{1,3}$ – различия между группами 1 и 3; $p_{2,3}$ – различия между группами 2 и 3; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.*

Note: *$p_{1,2}$ – differences between group 1 vs. group 2; $p_{1,3}$ – differences between group 1 vs. group 3; $p_{2,3}$ – differences between group 2 vs. group 3; APTT – activated partial thromboplastin time; INR – international normalized ratio.*

в группе сравнения – у 60 (48,0 %) женщин, не получавших терапию препаратами АСК и НМГ, в основной группе – у 39 (31,45%), в контрольной группе – у 8 (16,0 %) обследованных (p = 0,02). В результате анализа полученных данных установлено, что течение беременности наиболее часто осложнялось развитием гестационного сахарного диабета у 33 (27,05 %) женщин основной группы, у 24 (19,05 %) группы сравнения, в 11 (22,0 %) случаях в контрольной группе; существенных различий между группами не выявлено (p = 0,34). Анализ гинекологического анамнеза также не показал значимых различий между группами (p = 0,06). Частота выявления хронической плацентарной недостаточности была существенно выше в группе сравнения – у 50 (41,32 %) женщин по сравнению с основной группой – 20 (16,52 %) случаев (p < 0,01). Частота встречаемости хронической плацентарной недостаточности с нарушениями гемодинамики также была выше (p < 0,01) в группе сравнения – 46 (38,0 %) по сравнению с основной группой – 15 (12,4 %).

В работе Г.М. Савельевой с соавт. было отмечено, что развитие нарушений в системе гемостаза происходит еще до появления клинических признаков ПЭ и развития плацентарной недостаточности. Уже с 14-й недели у беременных, у которых впоследствии развивалась ПЭ и задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), отмечалось усиление агрегации тромбоцитов и тенденция к уменьшению их количества (188,7

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 2
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Таблица 3. Частота развития осложнений беременности у обследованных беременных.

Table 3. Rate of developing pregnancy complications in examined pregnant women.

Осложнения беременности Pregnancy complications	Основная группа Main Group (n = 123) n (%)	Группа сравнения Comparison Group (n = 125) n (%)	Группа контроля Control Group (n = 50) n (%)	p
	1	2	3	
Отеки беременных Edema in pregnancy	70 (57,3)	95 (76)	7 (14)	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
Преэклампсия средней степени тяжести Moderate preeclampsia	2 (2,0)	10 (8)	0 (0)	$p_{1,2} = 0,016$ $p_{1,3} = 1,0$ $p_{2,3} = 0,025$
Преэклампсия тяжелой степени Severe preeclampsia	0 (0)	6 (5)	0 (0)	$p_{1,2} = 0,018$ $p_{1,3} = 1,0$ $p_{2,3} = 0,02$
Угроза прерывания беременности Threatened miscarriage	39 (31,45)	60 (48)	8 (16)	$p_{1,2} = 0,028$ $p_{1,3} = 0,119$ $p_{2,3} < 0,001$
Развитие хронической плацентарной недостаточности Developed chronic placental insufficiency	20 (16,52)	50 (41,32)	0 (0)	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
Развитие хронической плацентарной недостаточности с нарушением гемодинамики Developed chronic placental insufficiency with altered hemodynamics	15 (12,4)	46 (38)	0 (0)	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
Тромботические осложнения после родов Postpartum thrombotic complications	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	$p_{1,2} = 0,29$ $p_{1,3} = 1,0$ $p_{2,3} = 1,0$

Примечание: *$p_{1,2}$ – различия между группами 1 и 2; $p_{1,3}$ – различия между группами 1 и 3; $p_{2,3}$ – различия между группами 2 и 3.*

Note: *$p_{1,2}$ – differences between group 1 vs. group 2; $p_{1,3}$ – differences between group 1 vs. group 3; $p_{2,3}$ – differences between group 2 vs. group 3.*

± 6,4×10⁹/л). Практически у всех беременных с хронической плацентарной недостаточностью наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов и повышение их агрегации. В исследовании обсуждалась целесообразность назначения гепаринов. Было доказано, что гепарин снижает содержание микрофибриноида в строме ворсин, и это позволяет эффективно использовать его с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока [35].

В нашем исследовании выявлена существенно более высокая частота развития отеков у беременных с тромбоцитопенией по сравнению с группой беременных с физиологически протекающей беременностью. Так, в основной группе отеки беременных были выявлены у 70 (57,3 %), в группе сравнения – у 95 (76,0 %), в контрольной группе – у 7 (14,0 %) женщин ($p < 0,01$). ПЭ средней степени тяжести развилась у 2 (2,0 %) женщин в основной группе, у 10 (8,0 %) женщин группы сравнения, и не было выявлено ни одного случая в контрольной группе ($p < 0,05$). Тромботические осложнения после родов были отмечены только в группе сравнения у 3 (2,9 %) обследованных женщин, не получавших терапию препаратами АСК и НМГ ($p_{1,2} = 0,04$; $p_{2,3} = 0,045$).

Учитывая современные представления о патогенезе ПЭ, в терапию этого осложнения, помимо традиционных средств, складывающихся из лечебно-охранительного режима, диеты, гипотензивной терапии, ликвидации гиповолемии, регуляции водно-электролитного обмена, обязательно должны входить препараты, корректирующие реологические и коагуляционные свойства крови [36]. Ряд исследований, в том числе и результаты собственного опыта применения данных групп препаратов, свидетельствуют о значительном ингибирующем эффекте некоторых НМГ на АДФ-, коллаген- и ристомицин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, улучшая тем самым клинические исходы беременности [37–39].

Родоразрешение / Parturition

Отмечено, что частота родоразрешения через естественные родовые пути в основной группе значительно превышала таковую в группе сравнения ($p = 0,02$). При сравнении объема кровопотери в обследованных группах различий между основной группой и группой сравнения не зарегистрировано ($p_{1,2} = 0,46$). Существенная разница выявлена только по сравнению с контрольной группой, в которой установлена наименьшая кровопотеря – 337,9 [200,0; 600,0] мл по сравнению с двумя другими группами ($p_{1,3} = 0,05$; $p_{2,3} = 0,04$). Надо отметить, несмотря на значимые различия между группами, объем кровопотери во всех группах оставался

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

в пределах физиологически допустимой нормы. В работе отечественного исследователя Е.А. Корнюшиной также было доказано, что длительное назначение НМГ при беременности не влечет за собой увеличения кровопотери как при естественных родах, так и при оперативном родоразрешении [40].

Заключение / Conclusion

Беременные с тромбоцитопенией, развивающейся на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови, составляют группу риска по развитию плацента-ассоциированных осложнений, таких как ПЭ, плацентарная недостаточность, преждевременные роды и ПОНРП. Применение препаратов АСК и НМГ у пациенток данной группы позволяет предупредить развитие ПЭ, плацентарной недостаточности и тромботических осложнений, что дает возможность достичь клинически более благоприятных исходов беременности. Динамика гематологических показателей на фоне применения препаратов АСК и НМГ свидетельствует в пользу эффективности использования данных групп препаратов у беременных с тромбоцитопенией.

Проведение антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в качестве профилактики развития тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений у беременных с тромбоцитопенией не сопровождается увеличением кровопотери при родоразрешении, что может свидетельствовать в пользу безопасности применения данных групп препаратов при беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 19.09.2020. **В доработанном виде:** 21.01.2021.	**Received:** 19.09.2020. **Revision received:** 21.01.2021.
Принята к печати: 17.02.2021. **Опубликована:** 30.04.2021.	**Accepted:** 17.02.2021. **Published:** 30.04.2021.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	**Funding**
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	**Patient consent**
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	**Ethics approval**
Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», протокол № 78 от 23.06.2016.	Study design was approved by the Local Ethics Committee of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, protocol № 78 dated of 23.06.2016.
Политика раскрытия данных	**Clinical Trials Disclosure Policy**
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения), протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа будут доступны для метаанализа данных индивидуальных участников сразу после публикации. Данные будут доступны на неопределенный срок по адресу olga_mysik88@mail.ru.	Individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices), study protocol, statistical analysis plan, analytic code will be available for individual participant data meta-analysis immediately following publication. The data will be available indefinitely at olga_mysik88@mail.ru.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Blumenfeld Z., Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril*. 1999;72(5):765–74. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00360-x.
2. Borrelli A.L., Brillante M., Borzacchiello C., Berlingieri P. Hemocoagulative pathology and immunological recurrent abortion. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(1):39–40.
3. Caruso A., De Carolis S., Di Simone N. Antiphospholipid antibodies in obstetrics: new complexities and sites of action. *Hum Reprod Update*. 1999;5(3):267–76. https://doi.org/10.1093/humupd/5.3.267.
4. Старченко К.В. Значение определения резистентности к активированному протеину С и FV мутации Лейдена у беременных и родильниц с тромбозами: Автореф. дис. канд. мед. наук. *М.*, 2000. 24 с.
5. Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S. et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2008;39(I):30–5. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.496588.
6. Eldibany M.M., Caprini J A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(6):872–84. https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[872:HATAO]2.0.CO;2.
7. Menke J., Lüthje L., Kastrup A., Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):502–10. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.018.
8. Fujikura T., Benson R.C. Placentitis and fibrous occlusion of fetal vessels in the placentas of stillborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1964;89:225–32 https://doi.org/10.1016/0002-9378(64)90715-x.
9. Kitzmiller J.L., Benirschke K. Immunofluorescent study of placental bed vessels in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;115(2):248–51.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90293-7.
10. Naeye R.L. Placental infarction leading to fetal or neonatal death. A prospective study. *Obstet Gynecol.* 1977;50(5):583–8.
11. Fox H. The histopathology of placental insufficiency. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1976;10:1–8. https://doi.org/10.1136/jcp.s3-10.1.1.
12. Goddijn-Wessel T.A., Wouters M.G., van de Molen E.F. et al. Hyperhomocysteinaemia: a risk factor for placental abruption or infraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66(1):23–9. https://doi.org/10.1016/0301-2115(96)02383-4.
13. Palta A., Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):146–52. https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1041893.
14. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121(1):38–47. https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944.
15. Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P. et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):29–33. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00537-2.
16. Bergmann F., Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(47):795–802. https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0795.
17. Jodkowska A., Martynowicz H., Kaczmarek-Wdowiak B., Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy – pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015;69:1215–21. https://doi.org/10.5604/17322693.1179649.
18. Мищенко А.Л. Противотромботическая терапия при различных клинических формах ДВС-синдрома в акушерстве. *Акушерство и гинекология.* 1999;(2):41–5.
19. Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
20. Ananth C.V., Keyes K.M., Wabner R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564. https://doi.org/10.1136/bmj.f6564.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):e43–53. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001641.
22. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. *М.: МЕДпресс-информ,* 2008. 272 с.
23. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Н.Н. Петрищева. *СПб.: Изд-во СПбГМУ,* 2003. 181 с.
24. Мусаев З.М., Пицхелаури Е.Г. Гестозы: актуальные вопросы ранней диагностики и акушерской тактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2002;1(1):60–3.
25. Erez O., Mastrolia S.A., Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):452–63. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.054.
26. Galloway S., Lyons G. HELLP, coagulopathy and renal failure – further lessons. *Int J Obstet Anesth.* 2003;12(1):35–9. https://doi.org/10.1016/s0959-289x(02)00134-6.
27. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестоза. *Акушерство и гинекология.* 1995;(6):3–5.
28. Мищенко А.Л., Макацария А.Д. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство и гинекология.* 1997;(1):38–41.
29. Burrows R.F., Hunter D.J., Andrew M., Kelton J.G. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):334–8.
30. Kaibara M., Marumoto Y., Taniguchi I., Kobayashi T. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989;41(9):1380–1.
31. Сидорова И.С. Гестоз. Учебное пособие. *М.: Медицина,* 2003. 415 с.
32. Erez O., Hallak M., Luber A. et al. Platelets activation marker as predictor of severe preeclampsia in patients with history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(6):S175. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(01)80374-4.
33. Салахеева Г.С., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Динамика изменений показателей периферической крови у беременных с гестозом различной степени тяжести. *Фундаментальные исследования.* 2006;(10):20–3.
34. Репина М.А., Сумская Г.Ф., Лапина Е.Н., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Особенности течения беременности у женщин с наследственными формами тромбофилии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2026;55(2):3–9.
35. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. *М.: Медицина,* 1991. 276 с.
36. Belfort M.A., Uys P., Dommise J., Davey D.A. Hemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension. The effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *BJOG.* 1989;96:641–9. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb03276.x.
37. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом. *Акушерство и гинекология.* 2002;(1):24–7.
38. Dunn J.C., Sorcin E.M. Dalteparin sodium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs.* 1996;52(2):276–305. https://doi.org/10.2165/00003495-199652020-00011.
39. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):64S–94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64s.
40. Корнюшина Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения курантила и фраксипарина у беременных с невынашиванием и тромбофилией: Автореф. дис. канд. мед. наук. *СПб.,* 2011. 24 с.

References:

1. Blumenfeld Z., Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril.* 1999;72(5):765–74. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00360-x.
2. Borrelli A.L., Brillante M., Borzacchiello C., Berlingieri P. Hemocoagulative pathology and immunological recurrent abortion. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24(1):39–40.
3. Caruso A., De Carolis S., Di Simone N. Antiphospholipid antibodies in obstetrics: new complexities and sites of action. *Hum Reprod Update.* 1999;5(3):267–76. https://doi.org/10.1093/humupd/5.3.267.
4. Starchenko K.V. The value of determining resistance to activated protein C and FV Leiden mutations in pregnant and postpartum women with thrombosis. [Znachenie opredeleniya rezistentnosti k aktivirovannomu proteinu S i FV mutacii Lejdena u beremennyh i rodil'nic s trombozami: Avtoref. dis. kand. med. nauk]. *Moscow,* 2000. 24 p. (In Russ.).
5. Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S. et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2008;39(I):30–5. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.496588.
6. Eldibany M.M., Caprini J A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):872–84. https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[872:HATAO]2.0.CO;2.
7. Menke J., Lüthje L., Kastrup A., Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):502–10. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.018.
8. Fujikura T., Benson R.C. Placentitis and fibrous occlusion of fetal vessels in the placentas of stillborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1964;89:225–32 https://doi.org/10.1016/0002-9378(64)90715-x.
9. Kitzmiller J.L., Benirschke K. Immunofluorescent study of placental bed vessels in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115(2):248–51. https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90293-7.
10. Naeye R.L. Placental infarction leading to fetal or neonatal death. A prospective study. *Obstet Gynecol.* 1977;50(5):583–8.
11. Fox H. The histopathology of placental insufficiency. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1976;10:1–8. https://doi.org/10.1136/jcp.s3-10.1.1.
12. Goddijn-Wessel T.A., Wouters M.G., van de Molen E.F. et al. Hyperhomocysteinaemia: a risk factor for placental abruption or infraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66(1):23–9. https://doi.org/10.1016/0301-2115(96)02383-4.
13. Palta A., Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2016;36(2):146–52. https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1041893.
14. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38–47. https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944.
15. Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P. et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):29–33. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00537-2.
16. Bergmann F., Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(47):795–802. https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0795.
17. Jodkowska A., Martynowicz H., Kaczmarek-Wdowiak B., Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy – pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:1215–21. https://doi.org/10.5604/17322693.1179649.
18. Mishchenko A.L. Antithrombotic therapy for various clinical forms of DIC-syndrome in obstetrics. [Protivotromboticheskaya terapiya pri razlichnyh klinicheskih formah DVS sindroma v akusherstve]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1999;(2):41–5. (In Russ.).
19. Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
20. Ananth C.V., Keyes K.M., Wabner R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347:f6564. https://doi.org/10.1136/bmj.f6564.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):e43–53. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001641.
22. Aylamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Gestosis: theory and practice. [Gestoz: teoriya i praktika]. *Moscow: MEDpress-inform,* 2008. 272 p. (In Russ.).
23. Endothelial dysfunction: causes, mechanisms, pharmacological correction. Ed. H.H. Petrishchev. [Disfunkciya endoteliya: prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrekciya. Pod red. H.H. Petrishcheva]. *SPb.: Izd-vo SPbGMU,* 2003. 181 p. (In Russ.).
24. Musaev Z.M., Pitskhelauri E.G. Gestosis: current problems in early diagnosis and obstetric policy. [Gestozy: aktual'nye voprosy rannej diagnostiki i akusherskoj taktiki]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2002;1(1):60–3. (In Russ.).
25. Erez O., Mastrolia S.A., Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):452–63. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.054.
26. Galloway S., Lyons G. HELLP, coagulopathy and renal failure – further lessons. *Int J Obstet Anesth*. 2003;12(1):35–9. https://doi.org/10.1016/s0959-289x(02)00134-6.
27. Kulakov V.I., Murashko L.E., Burlev V.A. The clinico-biochemical aspects of the pathogenesis of gestosis. [Kliniko-biohimicheskie aspekty patogeneza gestoza]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1995;(6):3–5. (In Russ.).
28. Mishchenko A.L., Makatsariya A.D. Questions of circulatory adaptation of hemostasis during physiological pregnancy and disseminated intravascular coagulation syndrome. [Voprosy cirkulyatornoj adaptacii sistemy gemostaza pri fiziologicheskoj beremennosti i sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1997;(1):38–41. (In Russ.).
29. Burrows R.F., Hunter D.J., Andrew M., Kelton J.G. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1987;70(3 Pt 1):334–8.
30. Kaibara M., Marumoto Y., Taniguchi I., Kobayashi T. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989;41(9):1380–1.
31. Sidorova I.S. Gestosis. Tutorial. *Moscow: Medicine,* 2003. 415 p. (In Russ.).
32. Erez O., Hallak M., Luber A. et al. Platelets activation marker as predictor of severe preeclampsia in patients with history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(6):S175. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(01)80374-4.
33. Salakheeva G.S., Ponukalina E.V., Glukhova T.N., Chesnokova N.P. Changes of peripheral blood in pregnant women with gestosis of different degree of severity. [Dinamika izmenenij pokazatelej perifericheskoj krovi u beremennyh s gestozom razlichnoj stepeni tyazhesti]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2006;(10):20–3. (In Russ.).
34. Repina M.A., Sumskaya G.F., Lapina E.N., Kuzmina-Krutetskaya S.R. Adverse pregnancy outcome and inherited thrombophilia. [Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s nasledstvennymi formami trombofilii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2026;55(2):3–9. (In Russ.).
35. Savelyeva G.M., Fedorova M.V., Klimenko P.A., Sichinava L.G. Placental insufficiency. [Placentarnaya nedostatochnost']. *Moscow: Medicina,* 1991. 276 p. (In Russ.).
36. Belfort M.A., Uys P., Dommise J., Davey D.A. Hemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension. The effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *BJOG*. 1989;96:641–9. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb03276.x.
37. Genievskaya M.G., Makatsariya A.D. Low molecular weight heparin (Fraxiparine) as long-term single agent therapy in pregnant with antiphospholipid syndrome. [Dlitel'naya terapiya s primeneniem fraksiparina u beremennyh s antifosfolipidnym sindromom]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002;(1):24–7. (In Russ.).
38. Dunn J.C., Sorcin E.M. Dalteparin sodium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs*. 1996;52(2):276–305. https://doi.org/10.2165/00003495-199652020-00011.
39. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):64S–94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64s.
40. Kornyushina E.A. Clinical and pathogenetic objectives of curantil and fraxiparine use in pregnant women with miscarriage and thrombophilia. [Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya kurantila i fraksiparina u beremennyh s nevynashivaniem i trombofiliej: Avtoref. dis. kand. med. nauk]. *SPb.,* 2011. 24 p. (In Russ.).

Сведения об авторах:
Мысик Ольга Леонидовна – врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga_mysik88@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8895-6845.
Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2622-5000. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.

About the authors:
Olga L. Mysik – MD, Obstetrician-Gynecologist, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga_mysik88@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8895-6845.
Marina S. Zainulina – MD, Dr Sci Med, Professor, Head Physician, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2622-5000. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.