

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 1

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по поводу, какому вследствие этого заявлениям, об ущербе или другим последствиям. Пожалуй, ста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и не обязательно отражают мнение издателя.

EDITORIAL BOARD:

Chief Editor

A.D. Makatsariya, Associated Member of RAS,
prof., doctor of medical sciences

Deputy Chief Editor

V.O. Bitsadze (Moscow),
prof., doctor of medical sciences

I.A. Salov (Saratov), Honorary Doctor of RF,
prof., doctor of medical sciences

MEMBERS OF THE EDITORIAL TEAM:

R.A. Abramyan (Armenia), Associated Member
of NAS, prof., d.m.s.

L.A. Agarkova (Tomsk), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

E.K. Ailamazyan (St. Petersburg),
Academician of RAS, prof.

M.D. Andreyeva (Krasnodar), PhD

A. Antsaklis (Greece), prof.

L.A. Ashratyan (Moscow), Associated Member
of RAS, Honorary Doctor of RF, prof., d.m.s.

A.K. Bibulyan (Armenia), d.m.s.

B. Brener (Israel), prof.

F.A. Chervenak (USA), prof.

K. Dadak (Austria), prof.

Yu.E. Dobrohotova (Moscow), prof., d.m.s.

Z.M. Dubossarskaya (Ukraine), prof., d.m.s.

A.G. Homosuridze (Georgia), Academician
the NAS of Georgia

A. Kuryak (Croatia), prof.

S.A. Levakov (Moscow), prof., d.m.s.

V.I. Linnikov (Ukraine), prof., d.m.s.

L.I. Maltseva (Kazan), prof.

A.I. Malyshkina (Ivanovo), d.m.s.

I.O. Marinkin (Novosibirsk), prof., d.m.s.

V.N. Nikolenko (Moscow), prof., d.m.s.

I.V. Ponkin (Moscow), prof., LL.D.

C. N. Purandare (London), d.m.s.,
President Elect - FIGO

V.N. Serov (Moscow), Academician of RAS,
Honorary Academician of AS of RB,
Honored Scientist of RF, prof., d.m.s.

L.G. Sichinava (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

O.V. Sharapova (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

A.T. Sofarov (Uzbekistan), prof.

A.G. Solopova (Moscow), prof., d.m.s.

M. Stanojević (Croatia), Prof., M.D. PhD

A.N. Strizhakov (Moscow), Academician of RAS

S.N. Sultanov (Uzbekistan), prof., d.m.s.

Yu.Yu. Tabakman (Moscow), prof., d.m.s.

T.F. Tatarchuk (Ukraine), Corresponding member
of NAMSU, prof., d.m.s.

V.B. Tshay (Krasnoyarsk), prof., d.m.s.

A.M. Torchinov (Moscow), prof., d.m.s.

D. Yu. Ungiadze (Georgia), prof., d.m.s.

M.S. Zaynulina (St. Petersburg), prof., d.m.s.

The journal is included in Russian Science Citation
Index (RSCI); Journal data are published
on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute
of Scientific and Technical Information of Russian
Science Academy; Journal data are annually
published in international information system
of periodical and serial publications
«Ulrich's Periodicals Directory»

Issuer: IRBIS LLC
Tel. (495) 649-5495
e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:

125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
www.gyn.su

10 000 copies ISSN 2313-7347

Journal for health care specialists «Obstetrics, Gynecology and Reproduction»

2016 • Vol. 10 • № 1

Contents:

News	3
Review articles	
Aharon A., Brenner B. <i>Microvesicles and thrombosis in obstetric-gynecological complications</i>	5
Tzoran I., Brenner B. <i>Direct oral anticoagulants</i>	11
Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Makatsariya A.D. <i>Antithrombotic therapy in cancer patients</i>	26
Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. <i>Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction</i>	38
Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O. <i>Heart rhythm disorders and thrombosis. Anticoagulant therapy of cardiac arrhythmias in pregnancy</i>	50
Mishchenko A.L., Khamani N.M., Stuleva N.S. <i>Diagnostics of hemostasis disorders in infants</i>	62
Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. <i>Current opinions concerning the pathogenesis of epithelial ovarian cancer and new diagnostic approaches to the disease</i>	75
Makatsariya A.D., Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Mishchenko A.L. <i>Pathogenic aspects of interaction between the tumor tissue and hemostasis system</i>	84
Original articles	
Radetskaya L.S., Makatsariya A.D. <i>Pregnancy and delivery in patients with mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia)</i>	100
Perepelova T.A., Gazazyan M.G., Bezhin A.I., Ishunina T.A. <i>Clinical and morphological evaluation of the condition of the lower segment of the uterus after cesarean section</i>	111
Clinical lectures	
Dadak C., Sohlmann S. <i>Sexuality after cancer</i>	119
Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Smirnova S.O., Kocharian A.A. <i>Abnormal uterine bleeding (AUB) – modern possibilities of optimization of tactics of treatment</i>	123
From history	
Makatsariya N.A. <i>Ignaz Philipp Semmelweis</i>	129

Project-manager – E.V. Digevskeya
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – N.A. Ramos
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designers – L.L. Mukhamedyarova, A.A. Semin
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov,
T.A. Doroshenko

Specialized title for experts of public health
services.

It is registered in the state committee of the
Russia Federation on the press.

The certificate on registration
ПН № ФЧ77-39270

Publication of manuscripts is free for post-
graduate students.

The reprint of materials of number without
the written sanction of editors is illegal.

Editor does not bear the responsibility for
reliability of the information which contains
in advertising materials.

The opinion of edition not necessary
coincides with opinion of the authors.

Жительницы богатых стран делают в два раза меньше аборт, чем раньше, бедных – столько же

Специалисты Всемирной организации здравоохранения и Института Гутмакера (Guttmacher Institute) 11 мая опубликовали результаты глобального исследования, посвященного количеству аборт, сделанных в мире с 1990 по 2014 г. Оказалось, что в богатых странах женщины стали намного реже прерывать беременность, а в бедных – ситуация практически не изменилась.

В среднем в мире делается около 56 млн аборт в год (информация за 2010–2014 гг.). При этом, как сообщают авторы исследования, за последние 25 лет в Европе, например, на 1000 женщин в возрасте от 15 до 44 лет количество прерываний беременности снизилось почти в два раза – с 46 в 1990 г. до 27 в 2014 г. Ученые во главе с Гильдой Седх из Института Гутмакера объясняют это тем, что в этом регионе женщины имеют доступ к современной контрацепции в отличие от других, более бедных стран. К примеру, в Африке в 2014 г. 34 женщины из 1000 делали

аборт, а в 1990–1994 гг. – 33, то есть разница незначительна.

В среднем в бедных странах в 1990 г. прервали 39 беременностей из 1000, а в 2014 – 37. Гильда Седх уточняет, что более 80% нежелательных беременностей возникает в этих регионах из-за того, что женщинам «нечем предохраняться», и большинство таких беременностей заканчивается прерыванием. Бела Ганатра, также работавшая над исследованием, сообщает о 300 млн долл. в год, которые тратятся в развивающихся странах на лечение осложнений, возникших после неправильно сделанного аборт. Она подчеркивает, что инвестирование в современную контрацепцию было бы намного полезнее для жительниц этих стран и общества в целом.

Кроме того, результаты исследования показали, что процент прерываний беременности почти не отличается там, где аборт легален (34 на 1000 женщин), и там, где они запрещены или разрешены

только по состоянию здоровья (37 на 1000 женщин). При этом в странах, где аборт делать нельзя, жительницы все же находят выход из положения. Один из таких выходов был предложен доктором Ребеккой Гомперт из Германии. Она доставляет таблетки для медикаментозного прерывания беременности с помощью дронов, беспилотных летательных аппаратов. Ребекка Гомперт сообщила, что получила более 100000 электронных сообщений от женщин с просьбами о помощи, и уже посылала дронов с таблетками в Польшу и другие страны, правда, по ее словам, часть из них были перехвачены немецкой полицией. Кроме того, она создала плавающую клинику, где делает операции по прерыванию беременности. Судно под названием «Женщины на волнах» уже посетило несколько стран, в т.ч. Польшу, Ирландию, Португалию, Испанию и Марокко.

По материалам Lancet

Ученые призывают беременных женщин отказаться от фруктозы

Специалисты из Вашингтонского университета предупреждают: потребление большого количества фруктозы во время беременности увеличивает риск возникновения дефектов плаценты и задерживает рост плода. Это, в свою очередь, может привести к метаболическим нарушениям у будущего ребенка в зрелом возрасте.

Исследователи обнаружили, что у здоровых мышей, которых кормили продуктами с высоким содержанием фруктозы во время беременности, повышались уровни мочевой кислоты и триглицеридов в организме. Из-за этого плацента у них увеличивалась, а плод уменьшался.

Также специалисты изучили связь между фруктозой и уровнем мочевой кислоты в плаценте у 18 женщин, перенесших запланированное кесарево сечение. У участниц не было заболеваний, сопровождавшихся повышением уровня мочевой кислоты. Исследователи получили похожие результаты.

По словам ученых, у мышей, злоупотреблявших фруктозой, препарат аллопуринол, снижающий уровень мочевой кислоты, обращал негативные последствия вспять. Вероятно, беременным женщинам с повышенными уровнями фруктозы это лекарство тоже поможет. Его можно принимать во втором и третьем триместрах беременности.

По материалам Zee News

Курящим женщинам грозит внематочная беременность

Совершенно неважно, курите вы сами или любите «составить компанию подруге» во время обеденного перерыва, но в любом случае вы рискуете. Австралийские ученые выяснили, что табачный дым провоцирует внематочную беременность.

По словам ученых один из компонентов табачного дыма – котинин – вызывает увеличение белка в маточных трубах. Это приводит к закреплению оплодотворенной яйцеклетки вне матки.

Статистика подтвердила опасения ученых. Они выяснили, что среди курящих, а также женщин, регулярно подвергаются воздействию табачного дыма, на четверть больше случаев внематочной беременности.

По материалам MIGnews.com

По размеру плаценты можно предсказать прочность костей будущего ребенка

По данным нового исследования, чем больше плацента, тем прочнее будут кости. Так, вероятно, ряд факторов, например, диета будущей матери, вредные привычки, уровень витамина D во время беременности могут повлиять на риск развития остеопороза. Исследователи из Университета Саутгемптона проанализировали данные 518 детей.

Кости детей сканировали, когда им было 9, 15 и 17 лет. Также ученые оценили толщину, объем и вес плаценты матерей участников. Исследователи заметили: чем больше была плацента, тем шире оказались кости у добровольцев. Специалисты учли факторы, которые могли повлиять на результаты, такие как рост, вес ребенка и пубертатный период.

Кстати, другое исследование показало: фастфуд мешает детским костям развиваться. В частности, костная система страдает, когда ребенок живет в районе, где много ресторанов быстрого питания. А наличие магазинов, в которых можно купить здоровую пищу, косвенно увеличивает костную массу у детей раннего возраста.

По материалам NDTV

Чем меньше рост матери, тем выше у нее шансы родить недоношенного ребенка

Новое исследование показало: чем меньше рост матери, тем выше у нее шансы родить недоношенного ребенка. Ученые из университетов Упсалы и Окленда проанализировали данные более 192000 женщин старше 18 лет в период с 1991 по 2009 г.

Исследователи обнаружили: у женщин низкого роста (155 см и ниже) 9,4% детей родились преждевременно (ранее 37-й недели беременности). При этом 1,1% новорожденных появились на свет намного раньше срока (раньше 32-й недели беременности). В группах высоких матерей (179 см или выше) риск составлял 4,7 и 0,5% соответственно.

По статистике, преждевременные роды являются основной причиной смерти новорожденных во всем мире. Недоношенные дети часто имеют проблемы со здоровьем. Исследователи пока не знают, с чем связаны полученные результаты. Возможно, дело в анатомических особенностях.

По материалам The Hindustan Times

Дети старородящих матерей могут быть более здоровыми, выше и более образованными, чем дети молодых матерей?

Ученые из Института демографических исследований Макса Планка делают неожиданный вывод: дети старородящих матерей могут быть более здоровыми, выше и более образованными, чем дети молодых матерей. По словам экспертов, есть преимущества, которые явно перевешивают биологические риски, связанные с поздним появлением ребенка у женщины. Правда, здесь речь идет о развитых странах.

С точки зрения статистики, чем больше женщина будет откладывать материнство, тем лучше будут условия для жизни, в которых она родит (благодаря постоянному улучшению социальных условий и медицинского обслуживания). И это позитивно скажется на ребенке.

Так, согласно исследованию, дети женщин, родивших в 40 лет и позднее, не только отличались большим ростом, но также лучшей успеваемостью в школе, многие среди них поступали в высшие учебные заведения. Если роды происходили в 40 лет, то ребенок проводил в образовательной системе более чем на год дольше по сравнению с ребенком, рожденным у 20-летней женщины.

По материалам NDTV

Грибковая инфекция стала причиной удаления первой пересаженной матки в истории США

Представители Кливлендской больницы рассказали, что причиной того, что первая в США операция по пересадке матки завершилась неудачно, стала грибковая инфекция.

Операция была проведена в феврале этого года. Реципиентом стала 26-летняя Линдси МакФарланд. В 16 лет она узнала, что из-за врожденной аномалии она никогда не сможет иметь детей. Сейчас она уже усыновила троих детей и надеялась на то, что операция по трансплантации матки

даст ей возможность родить собственного ребенка.

Вскоре после того, как стало известно об успешном завершении девятичасовой операции, у Линдси возникли осложнения, связанные с пересадкой. Еще через несколько дней орган пришлось удалить.

Ранее представители клиники не сообщали о том, что вынудило врачей удалить орган, однако сейчас они рассказали, что причиной стала инфекция, вызванная грибом *Candida albicans*. Медики сообще-

Ученые раскрыли секрет процесса лактации

По данным нового исследования, проведенного учеными из Института Уолтера и Элизы Холл, при лактации в клетках молочной железы образуется два ядра. Данный процесс начинается на поздних сроках беременности. Именно он обеспечивает выработку большого количества молока.

Используя уникальную технологию трехмерной визуализации, исследователи обнаружили в молочной железе пяти разных видов млекопитающих огромное количество биноклеарных (имеющих второе ядро) клеток. По словам специалистов, эти изменения имеют большое значение. Они происходят только во время лактации.

Кстати, недавно исследователи обнаружили, что в женском грудном молоке содержится более 200 разных молекул сахара. Для сравнения – в молоке других млекопитающих содержится в среднем 30-50 молекул сахара. Правда, ученые пока не знают, какова роль каждой из этих молекул.

По материалам Zee News

Сотрудники Цюрихского университета рассказали, как рассчитать идеальный возраст женщины для рождения ребенка

Для этого сотрудники Цюрихского университета предлагают учитывать изменения костей таза, которые происходят на протяжении всей жизни женщины.

Опираясь на компьютерную томографию, ученые исследовали развитие костей таза более чем у 250 человек (в т.ч. мужчин) различных возрастов (с младенчества и до 95 лет).

Анализ выявил, что с 10 лет процесс развития костей таза у женщин и мужчин начинает различаться. И у женщин к 25 годам формируется таз, наиболее приспособленный для деторождения. Эта идеальная форма сохраняется до 30 лет. Потом же, к 40-45 годам, кости вновь начинают меняться, становясь более похожими на мужские.

По словам специалистов, обозначенные изменения тазовых костей связаны с гормональными изменениями, происходящими в разные периоды жизни. Следовательно они могут быть значимыми и точными показателями самого подходящего возраста для наступления беременности.

По материалам Российской газеты

ли, что для здоровых людей этот микроорганизм, как правило, не представляет опасности, но для тех, чей иммунитет ослаблен, вызываемые им инфекции могут стать серьезной проблемой.

Теперь в протокол отбора и подготовки пациенток для дальнейших операций (все-го планируется провести 10 трансплантаций) будут внесены изменения, которые позволят предотвратить развитие подобных осложнений в дальнейшем.

По материалам Medportal.ru

MICROVESICLES AND THROMBOSIS IN OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL COMPLICATIONS

Anat Aharon^{1,2}, Benjamin Brenner^{1,2}

¹ *Microvesicles Research Laboratory, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel*

² *Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel*

Summary

Microvesicles (MVs), including microparticles and exosomes, are secreted from a variety of cells. They are present in the blood circulation under normal physiological conditions, and their levels increase in a wide range of disease states. MVs contain proteins, growth and apoptotic factors, DNA fragments, microRNAs as well as messenger RNAs (mRNAs); therefore, they may function as regulators in cell-cell communication and mediators of cell signaling during multiple biological processes. The current review focuses on the role of MVs in healthy pregnancy and gestational vascular complications and discusses the involvement of MVs in thrombosis, hemostasis and cell function that overall reflect the placental-maternal crosstalk.

Key words

Microvesicles (MVs), exosomes, microparticles (MPs), hemostasis, thrombosis, placenta, pregnancy, gestational vascular complications (GVC), microRNA (miRNA).

Received: 18.01.2016; **in the revised form:** 08.02.2016; **accepted:** 12.02.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Aharon A., Brenner B. Microvesicles and thrombosis in obstetric-gynecological complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 5-10.

Corresponding author

Address: P.O. Box 9602, Haifa 31096, Israel.

E-mail address: a_aharon@yahoo.com (Anat Aharon)

МИКРОВЕЗИКУЛЫ И ТРОМБОЗ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Аарон А.^{1,2}, Бреннер Б.^{1,2}

¹ Лаборатория по исследованию микровезикул, отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Медицинский городок Рамбам, Хайфа, Израиль

² Медицинский факультет им. Брюса Раппапорта, Технион, Хайфа, Израиль

Резюме

Микровезикулы (МВ), включая микрочастицы и экзосомы, секретируются из множества клеток. Они присутствуют в кровотоке при нормальных физиологических условиях и их уровни увеличиваются при многих заболеваниях. МВ содержат белки, факторы роста и апоптопические факторы, фрагменты ДНК, микроРНК, а также информационные РНК; следовательно они могут регулировать межклеточные коммуникации и являться посредниками для передачи сигналов клеток в течение разнообразных биологических процессов. Данный обзор сфокусирован на роли МВ для здоровой беременности и при гестационных сосудистых осложнениях, в нем обсуждается участие МВ в тромбозах, гемостазе и функционировании клеток, которое по сути своей отражает взаимное влияние плаценты и организма матери.

Ключевые слова

Микровезикулы, экзосомы, микрочастицы, гемостаз, тромбоз, плацента, беременность, гестационные сосудистые осложнения, микроРНК.

Статья поступила: 18.01.2016 г.; **в доработанном виде:** 08.02.2016 г.; **принята к печати:** 12.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Аарон А., Бреннер Б. Микровезикулы и тромбоз при осложнениях в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 5-10.

Extracellular vesicles

Extracellular membrane vesicles (EVs) are secreted from different types of cells, including blood cells, endothelial, trophoblast, cardiac and tumor cells [1,2]. EVs are present in the blood circulation and other biological fluids under normal physiologic conditions, and their levels increase in a wide range of disease states. EVs contain proteins, growth and apoptotic factors, DNA fragments, microRNAs as well as messenger RNAs (mRNAs); therefore, they may function as regulators in cell-cell communication and mediators of paracrine signaling during multiple biological processes [1,2]. Depending on their size, mechanism of release and protein compositions, EVs can be divided into three subpopulations:

- 1) exosomes,
- 2) microparticles (MPs)
- 3) apoptotic bodies [3,4].

1) Exosomes have a size of 30-100 nm in diameter and derive from endosomal compartments [5]. **2) Microparticles (MPs)** are larger (100nm-1µm) and are released from the cell surface plasma membrane via a process called vesiculation [6]. MPs are shed from cell membrane upon activation or apoptosis and can induce cell signaling that may lead to a variety of processes including invasion, migration, proliferation, angiogenesis or apoptosis [7,8]. Thus, MPs are involved in thrombosis, inflammation and

vascular dysfunction [2]. MPs contain characteristic proteins which are enriched in lipid rafts and are exposed on their surface [9]. Like exosomes, MPs contain typical marker proteins similar to the secreting cells. In addition, emerging evidence suggests that MPs are not simply a consequence of a disease, but rather a factor contributing to its pathological processes. Thus, MPs serve as both as markers and mediators of vascular complications [10] and may play a significant role in the maternal placental cross-talk [11]. **3) Apoptotic bodies** are released from blebs of apoptotic cells and have a size of 1-5µm in diameter [12]. The review is focused on MPs and exosomes which are termed collectively microvesicles (MVs). Upon release, MVs can interact with target cells via a receptor-mediated mechanism [13,14] or they can directly fuse with the plasma membrane of target cells and release their content into the recipient cell [4]. Alternatively, MVs can be internalized via endocytosis [15]. After internalization, MVs can fuse with endosomes to release the content into the cytosol of target cells; they can be transferred to lysosomes and are degraded.

Microvesicles and thrombosis

Tissue factor (TF), the main activator of the coagulation cascade, is expressed on non-vascular cells, activated cells within the vessel wall (such as leukocytes and endo-

thelial cells) and circulating MVs [16]. TF-bearing MVs arise from raft-rich regions of the plasma membrane enriched with TF, P-selectin glycoprotein ligand-1 and phosphatidylserine [17] and play a central role in the initiation of the coagulation cascade. These MVs have been shown to accumulate during cell injury-induced clot formation and promote thrombotic events [18,19]. In addition, TF-bearing MVs participate in platelet thrombus formation by binding to P-selectin on the platelet surface [9]. Despite circulation of TF-bearing MVs in healthy people, TF activity remains undetectable and it activates upon recruitment to a site of vascular injury. However, in pathological states, MVs bearing active TF confer a predisposition to thromboembolic events [20]. The procoagulant properties of the MVs may also be attributed to the hemostatic balance between pro- and anti-coagulant mechanisms. It was found that the MV hemostatic ratio between TF and its inhibitor TF pathway inhibitor (TFPI) was <1 in healthy controls but significantly increased in patients with cardiovascular complications (CAD), diabetic CAD (DCAD) and patients with diabetic foot [21], patients with solid tumors [22] as well as hematologic malignancy [23]. Additionally, part of MVs express high levels of negatively charged phospholipids such as phosphatidylserine, which provides a catalytic site for coagulation complexes (TF/VIIa, prothrombinase and tenase), thereby indirectly enhancing coagulation activation [24].

High levels of circulating MVs specifically annexin V-bearing MV, endothelial and platelet MVs have been associated with an increased risk of VTE in patients with factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation [25], and in carriers of natural anticoagulant deficiencies (anti-thrombin, protein C and protein S defect) [26], suggesting a possible contribution of MVs to the hypercoagulability of genetic thrombophilia. Additionally, an increase in platelet and endothelial MVs was also found in patients with antiphospholipid syndrome (APS) and antiphospholipid antibodies (aPL), a syndrome which is associated with thrombosis and recurrent pregnancy loss [27].

Microvesicle cell origin and thrombogenicity in healthy pregnancy and gestational vascular complications

Studies measuring the numbers of circulating MVs and their cell origin in normal and complicated pregnancy are inconsistent and demonstrate high variation in their results mainly because of the lack of standardization and sensitive tools for MV analysis [28]. The levels of total, platelet-, endothelial-, leukocyte-derived and tissue factor-bearing MVs, in normal healthy pregnancy are found to be higher in the 1st trimester as compared to the non-pregnant state and gradually increase during pregnancy, with the highest values reached in the 3rd trimester [29]. Compared to normal pregnancies, in women with gestational vascular complications (GVC) such as hypertension and pre-eclampsia further increases were found in the levels of endothelial MVs that may indicate a vascular

injury [30-34] and in the levels of monocyte and leukocyte MVs that may indicate inflammatory response [31,35-37]. Moreover, in non-pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss, a significant increase in total annexin V, TF and endothelial MVs was demonstrated compared to parous controls [38-40]. MVs obtained from healthy pregnant women displayed a higher procoagulant activity compared to those of non-pregnant females [29,41] and an increase in the MV TF/TFPI ratio. The MV procoagulant activity as well as the TF/TFPI ratio appeared to be further elevated in MVs of women with GVC [30,41,42]. The presence of increased levels of endothelial, TF and phosphatidylserine expressing MVs at a gap of at least 3 months after the pregnancy loss suggests a continued chronic endothelial damage/activation [38].

Circulating MVs of pregnant women include MVs of placental syncytiotrophoblast origin that can be detected in maternal circulation from second trimester and their number increases during the third trimester [43]. Exosomes released by trophoblasts carry molecules involved in placental physiology and play a key role in cell-cell communication within the placental micro-environment and in maternal-fetal cross-talk [44]. We found that levels of placental trophoblast MVs were similar in all pregnancy groups [31]. However, other publications reported excess shedding of syncytiotrophoblast MVs in early-onset pre-eclampsia, but not in woman with normotensive intrauterine growth restriction [43,45]. Higher amounts of circulating syncytiotrophoblast MVs in maternal blood might lead to endothelial dysfunction, monocyte stimulation and an excessive maternal inflammatory reaction [46,47]. Syncytiotrophoblast MVs bearing TF, and other coagulation factors may reflect the delicate hemostatic balance between maternal and placental cells [42,48]. Whereas the relative contribution of syncytiotrophoblast MVs bearing TF was substantial in healthy pregnant women, syncytiotrophoblast MVs are one of the most increased MVs during pre-eclampsia (PE) and may play an important role in the pathogenesis of this syndrome [49].

A significant increase in the maternal source of TF-bearing MVs in pregnant women with GVC potentially reflects the systemic nature of such pathologies [42]. Syncytiotrophoblast MVs were found to trigger thrombin generation in normal plasma in a TF-dependent manner, which was more pronounced in syncytiotrophoblast MVs shed from pre-eclamptic placenta, indicating that TF activity is expressed by these MVs [41]. The MV content and their effects on endothelial and trophoblast cell function vary according to the physiological/pathological state of a pregnant woman. There is sustained evidence that MVs of women with GVC reflect the pathophysiological state of the patients.

Microvesicles, pregnancy and inflammation

Pre-eclampsia altered the production of immunoregulatory cytokines and angiogenic factors, which

resulted in poor trophoblastic invasion at the first stage of the disease, and affected systemic maternal inflammatory response at the second stage, that included release of necrotic and/or apoptotic syncytiotrophoblast bodies into the maternal circulation that induced maternal vascular endothelial injury [50,51].

We found that MVs obtained from women with GVC demonstrated higher levels of inflammatory and angiogenic proteins compared with those of healthy pregnant women [52]. Placental MVs can modulate basal peripheral immune cell activation and responsiveness to lipopolysaccharide (LPS) during normal pregnancy; in pre-eclampsia, this effect is exacerbated. Placental syncytiotrophoblast MVs generated *in-vitro* from normal placentas, stimulate peripheral blood monocytes, which may indicate contribution of syncytiotrophoblast MVs to the systemic maternal inflammation. Syncytiotrophoblast MVs derived from pre-eclamptic placentas were found to up-regulate the cell surface expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, CD54) of peripheral blood monocytes, and stimulate the secretion of pro-inflammatory interleukin (IL)-6 and IL-8 from these cells [46]. Inflammatory priming of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) during pregnancy is established by the first trimester and is associated with early inhibition of IFN- γ production. The inflammatory response is enhanced in pre-eclampsia with loss of the IFN- γ suppression [53]. Circulating syncytiotrophoblast membrane MVs (STBMs) bind to monocytes and stimulate the production of inflammatory cytokines [53]. MVs drawn from pre-eclamptic women induce vascular hyporeactivity in vessels of pregnant mice through an overproduction of nitric oxide (NO) [54]. MVs derived from hypoxic trophoblasts induce a more intense and rapid inflammatory response of PBMCs than MVs from normal trophoblasts. This difference might explain the exaggerated systemic inflammatory response as a result of placental hypoxia in pre-eclampsia [55]. Apoptosis is crucial in mediating immune privilege of the fetus during pregnancy. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand, trail molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus.

MVs of healthy pregnant women were found to reduce apoptosis, increase migration, and induce tube formation of endothelial cells. These processes were suppressed by MVs of women with GVC. In early-stage trophoblasts, MVs of healthy pregnant women decreased apoptosis compared with untreated cells and induced higher migration. This effect was mediated through extracellular signal-regulated kinase pathway. Conversely, MVs of women with GVC increased term trophoblast apoptosis compared to cells exposed to MVs of healthy pregnant women and inhibited early-stage trophoblasts migration. Trophoblast debris obtained from culturing placental explants of normal placentas shows markers of apoptosis and is phagocytosed by macrophages or endothelial cells, producing a tolerant phenotype in the phagocyte. When

normal placental explants are cultured with antiphospholipid antibodies (a maternal risk factor for pre-eclampsia), or IL-6 (which increases in the serum of pre-eclamptic women), the death process in the syncytiotrophoblasts results in more necrotic debris which in turn leads to activation of endothelial cells.

Microvesicles and microRNAs

Non-coding microRNAs (miRNAs) have a size of ~22 nucleotides in length and normally function as negative intracellular regulators of target mRNA expression at the post-transcriptional level via binding to the 3'UTR of target mRNAs through base pairing, which results in target mRNAs cleavage or translation inhibition [56]. miRNAs play critical roles in many key biological processes: cell growth, tissue differentiation, cell proliferation, embryonic development and apoptosis. Each miRNA can control hundreds of gene targets [57-60]. As such, the mutation of miRNAs, the dysfunction of miRNA biogenesis and the dysregulation of miRNAs and their targets may result in various diseases [57,58,61,62]. The detection of extracellular miRNAs in serum or breast milk suggests that miRNAs have a biological function and can be mediators for cell signaling in target cells and biomarkers for disease [61,63]. In blood circulation, miRNAs are protected from RNase degradations due to the inclusion into MVs, which serve as carriers for regulatory RNAs [1,64]. Several studies have shown that circulating MVs serve as transport vehicles for large numbers of specific miRNAs and have been associated with vascular diseases [63-66]. miRNA profiles of MVs can significantly differ from their maternal cells, indicating an active mechanism of selective 'packaging' from cells into MVs [1,65,67]. This suggests a unique mechanism of transferring gene-regulatory function from releasing cells to target cells via MVs circulating in blood [59,66]. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific miRNAs into maternal circulation via exosomes [30,67]. However, the research of MV miRNA involvement in pregnancy is in its first steps and focuses on screening for miRNAs that are unique for pregnancy. One of these studies described specific miRNA profiles in the placenta and maternal plasma. It has been found that numerous miRNAs, which are exclusively expressed during pregnancy, are clustered in chromosomal regions. The three major clusters are: the chromosome 19 miRNA cluster (C19MC), miR-371-3 cluster, which is also localized on chromosome 19, and the C14MC cluster. miRNA members of these clusters are detected in the placenta and the serum [58,59]. A specific miRNA was found to be correlated with the growth of the placenta and pregnancy age and part of this miRNA is also expressed in a variety of tumors [59].

In summary, MVs seem to play a pivotal role in the course of pregnancy, which could potentially result in gestational vascular complications and may serve as a biomarker for early diagnosis of such pathologies.

References:

- Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007 Jun; 9 (6): 654-9.
- Piccin A., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev*. 2007 May; 21 (3): 157-71.
- Simpson R.J., Jensen S.S., Lim J.W. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives. *Proteomics* 2008 Oct; 8 (19): 4083-99.
- Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol*. 2009 Feb; 19 (2): 43-51.
- Denzer K., Kleijmeer M.J., Heijnen H.F., et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J Cell Sci*. 2000 Oct; 113 Pt 19: 3365-74.
- Schara K., Jansa V., Sustar V. et al. Mechanisms for the formation of membranous nanostructures in cell-to-cell communication. *Cell Mol Biol Lett*. 2009; 14 (4): 636-56.
- Essayagh S., Xuereb J.M., Terrisse A.D. et al. Microparticles from apoptotic monocytes induce transient platelet recruitment and tissue factor expression by cultured human vascular endothelial cells via a redox-sensitive mechanism. *Thromb Haemost.* 2007 Oct; 98 (4): 831-7.
- Simak J., Gelderman M.P. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Transfus Med Rev*. 2006 Jan; 20 (1): 1-26.
- Del Conde I., Shrimpton C.N., Thiagarajan P. et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*. 2005 Sep 1; 106 (5): 1604-11.
- Burger D., Schock S., Thompson C.S. et al. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Apr; 124 (7): 423-41.
- Aharon A., Brenner B. Microparticles and pregnancy complications. *Thromb Res*. 2011 Feb; 127 Suppl 3: 67-71.
- Hristov M., Erl W., Linder S. et al. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood*. 2004 Nov 1; 104 (9): 2761-6.
- Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J. et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 2005 Feb 20; 113 (5): 752-60.
- Segura E., Guerin C., Hogg N. et al. CD8+ dendritic cells use LFA-1 to capture MHC-peptide complexes from exosomes in vivo. *J Immunol*. 2007 Aug 1; 179 (3): 1489-96.
- Morelli A.E., Larregina A.T., Shufesky W.J. et al. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood*. 2004 Nov 15; 104 (10): 3257-66.
- Chou J., Mackman N., Merrill-Skoloff G. et al. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood*. 2004 Nov 15; 104 (10): 3190-7.
- Lopez J.A., del Conde I., Shrimpton C.N. Receptors, rafts, and microvesicles in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug; 3 (8): 1737-44.
- Faruqi B., Faruqi B.C. Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation. *Trends Mol Med*. 2004 Apr; 10 (4): 171-8.
- Diamant M., Tushuizen M.E., Sturk A. et al. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest*. 2004 Jun; 34 (6): 392-401.
- Faruqi B., Faruqi B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28; 359 (9): 938-49.
- Tsimmerman G., Roguin A., Bachar A. et al. Involvement of microparticles in diabetic vascular complications. *Thromb Haemost.* 2011 Aug; 106 (2): 310-21.
- Aharon A., Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Pract Res. Clin Haematol*. 2009 Mar; 22 (1): 61-9.
- Tzoran I., Rebibo-Sabbah A., Brenner B., et al. Disease dynamics in patients with acute myeloid leukemia: New biomarkers. *Exp Hematol*. 2015 Nov; 43 (11): 936-43.
- Martinez M.C., Tesse A., Zobairi F. et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Mar; 288 (3): H1004-9.
- Campello E., Spiezia L., Radu C.M. et al. Circulating microparticles in carriers of prothrombin G20210A mutation. *Thromb Haemost.* 2014 Sep 2; 112 (3): 432-7.
- Campello E., Spiezia L., Radu C.M. et al. Circulating microparticles and the risk of thrombosis in inherited deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost.* 2015 Dec 22; 115 (1): 81-8.
- Breen K.A., Sanchez K., Kirkman N. et al. Endothelial and platelet microparticles in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2015 Feb; 135 (2): 368-74.
- Dinkla S., Brock R., Joosten I. et al. Gateway to understanding microparticles: standardized isolation and identification of plasma membrane-derived vesicles. *Nanomedicine (Lond)*. 2013 Oct; 8 (10): 1657-68.
- Radu C.M., Campello E., Spiezia L. et al. Origin and levels of circulating microparticles in normal pregnancy: A longitudinal observation in healthy women. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Oct; 75 (6): 487-95.
- Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G. et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol Reprod*. 2009 Oct; 81 (4): 717-29.
- Katzenell S., Shomer E., Zipori Y. et al. Characterization of negatively charged phospholipids and cell origin of microparticles in women with gestational vascular complications. *Thromb Res*. 2012 Sep; 130 (3): 479-84.
- Gonzalez-Quintero V.H., Jimenez J.J., Jy W. et al. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug; 189 (2): 589-93.
- Petrozella L., Mahendroo M., Timmons B. et al. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug; 207 (2): 140 e20-6.
- Salem M., Kamal S., El Sherbiny W. et al. Flow cytometric assessment of endothelial and platelet microparticles in preeclampsia and their relation to disease severity and Doppler parameters. *Hematology*. 2015 Apr; 20 (3): 154-9.
- Meziani F., Tesse A., David E. et al. Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *Am J Pathol*. 2006 Oct; 169 (4): 1473-83.
- Lok C.A., Jebbink J., Nieuwland R. et al. Leukocyte activation and circulating leukocyte-derived microparticles in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2009 May; 61 (5): 346-59.
- Ling L., Huang H., Zhu L. et al. Evaluation of plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *J Int Med Res*. 2014 Feb; 42 (1): 42-51.
- Patil R., Ghosh K., Satoskar P. et al. Elevated procoagulant endothelial and tissue factor expressing microparticles in women with recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e81407.
- Pasquier E., De Saint Martin L., Bohec C. et al. Unexplained pregnancy loss: a marker of basal endothelial dysfunction? *Fertil Steril*. 2013 Oct; 100 (4): 1013-7.
- Laude I., Rongieres-Bertrand C., Boyer-Neumann C. et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost.* 2001 Jan; 85 (1): 18-21.
- Aharon A., Katzenell S., Tamari T. et al. Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications. *J Thromb Haemost.* 2009 Jun; 7 (6): 1047-50.
- Aharon A., Lanir N., Drugan A. et al. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment. *J Thromb Haemost.* 2005 Oct; 3 (10): 2355-7.
- Goswami D., Tannetta D.S., Magee L.A. et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset preeclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2006 Jan; 27 (1): 56-61.
- Record M. Intercellular communication by exosomes in placenta: a possible role in cell fusion? *Placenta*. 2014 May; 35 (5): 297-302.
- Orozco A.F., Jorge C.J., Ramos-Perez W.D. et al. Placental release of distinct DNA-associated micro-particles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia. *Placenta*. 2009 Oct; 30 (10): 891-7.
- Vanwijck M.J., Svedas E., Boer K. et al. Isolated microparticles, but not whole plasma, from women with preeclampsia impair endothelium-dependent relaxation in isolated myometrial arteries from healthy pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Dec; 187 (6): 1686-93.
- Messerli M., May K., Hansson S.R., et al. Feto-maternal interactions in pregnancies: placental microparticles activate peripheral blood

- monocytes. *Placenta*. 2010 Feb; 31 (2): 106-12.
48. Aharon A., Brenner B., Katz T. et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb Haemost.* 2004 Oct; 92 (4): 776-86.
 49. Marques F.K., Campos F.M., Sousa L.P. et al. Association of microparticles and preeclampsia. *Mol Biol Rep.* 2013 Jul; 40 (7): 4553-9.
 50. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2013 Aug; 94 (2): 247-57.
 51. Gardiner C., Tannetta D.S., Simms C.A. et al. Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placentae exhibit increased tissue factor activity. *PLoS One.* 2011; 6 (10): e26313.
 52. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract.* 2013; 22 Suppl 1: 8-19.
 53. Shomer E., Katzenell S., Zipori Y. et al. Microvesicles of women with gestational hypertension and preeclampsia affect human trophoblast fate and endothelial function. *Hypertension.* 2013 Nov; 62 (5): 893-8.
 54. Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R. et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007 May 1; 178 (9): 5949-56.
 55. Tesse A., Meziani F., David E. et al. Microparticles from preeclamptic women induce vascular hyporeactivity in vessels from pregnant mice through an overproduction of NO. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Jul; 293 (1): H520-5.
 56. Ambros V., Lee RC. Identification of microRNAs and other tiny noncoding RNAs by cDNA cloning. *Methods Mol Biol.* 2004; 265: 131-58.
 57. Esquela-Kerscher A., Slack F.J. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006 Apr; 6 (4): 259-69.
 58. Morales-Prieto D.M., Ospina-Prieto S., Chaiwangyen W. et al. Pregnancy-associated miRNA-clusters. *J Reprod Immunol.* 2013 Mar; 97 (1): 51-61.
 59. Hannafon B.N., Ding W.Q. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (7): 14240-69.
 60. Stenqvist A.C., Nagaeva O., Baranov V. et al. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus. *J Immunol.* 2013 Dec 1; 191 (11): 5515-23.
 61. Thum T., Gross C., Fiedler J. et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature.* 2008 Dec 18; 456 (7224): 980-4.
 62. Thum T., Galuppo P., Wolf C. et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation.* 2007 Jul 17; 116 (3): 258-67.
 63. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jul 29; 105 (30): 10513-8.
 64. Hunter M.P., Ismail N., Zhang X. et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One.* 2008; 3 (11): e3694.
 65. Dangwal S., Thum T. microRNA therapeutics in cardiovascular disease models. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 185-203.
 66. Diehl P., Fricke A., Sander L. et al. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovasc Res.* 2012 Mar 15; 93 (4): 633-44.
 67. Mittelbrunn M., Gutierrez-Vazquez C., Villarroya-Beltri C. et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat Commun.* 2011; 2: 282.

About the authors:

Anat Aharon – PhD, Head, Microvesicles Research Laboratory, Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Hematology, Rambam Health Care Campus, P.O. Box 9602, Haifa 31096, Israel. Phone: +972-54-8004600. Fax: +972 4 777 3886. E-mail: a_aharon@yahoo.com
 Benjamin Brenner – MD, Professor, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel; Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel.

Сведения об авторах:

Анат Аарон – PhD, руководитель лаборатории по исследованию микровезикул, отдел тромбоза и гемостаза, Отделение гематологии, Медицинский городок Рамбам. Адрес: а/я 9602, Хайфа 31096, Израиль.

Бенджамин Бреннер – проф., отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Медицинский городок Рамбам, Хайфа, Израиль.

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

Inna Tzoran^{1,2,3}, Benjamin Brenner^{1,3}

¹ Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

² Internal Medicine C, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

³ Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

Summary

Several direct oral anticoagulants (DOACs), namely, apixaban, rivaroxaban, and dabigatran etexilate, are currently licensed in Europe and the United States for various thromboembolic indications. They provide alternatives to low molecular weight heparin in a peri-operative setting for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis and therapy and to vitamin K antagonists for longer term therapy. Routine coagulation monitoring is not required with DOACs but is recommended in patients with renal impairment, acute bleeding, overdoses, or emergency surgery. If bleeding is life-threatening, the off-label therapeutic use of PCC or activated PCC may be considered in an attempt to reverse the anticoagulant effect of DOACs. DOACs provide important advantages in the short-term prophylaxis of VTE in patients undergoing hip or knee replacement surgery and in the longer term treatment of VTE and prevention of stroke in patients with atrial fibrillation compared with traditional agents, including reductions in dangerous bleeding types.

Key words

Direct oral anticoagulants, venous thromboembolism, anticoagulant therapy.

Received: 21.01.2016; in the revised form: 15.02.2016; accepted: 29.02.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Tzoran I., Brenner B. Direct oral anticoagulants. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 11-25.

Corresponding author

Address: P.O. Box 9602, Haifa 31096, Israel.

E-mail address: i_tzoran@rambam.health.gov.il (Inna Tzoran).

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Тзоран И.^{1,2,3}, Бреннер Б.^{1,3}

¹ Отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Медицинский городок Рамбам, Хайфа, Израиль

² Центр внутренних болезней, Медицинский городок Рамбам, Хайфа, Израиль

³ Медицинский факультет им. Брюса Раппапорта, Технион, Хайфа, Израиль

Резюме

В настоящее время в Европе и США разрешено применение некоторых антикоагулянтов прямого действия (АКПД), а именно апиксабана, ривароксабана и дабигартана этексилата для лечения различных тромбозмболических заболеваний. Они являются альтернативой имеющему низкий молекулярный вес гепарину при послеоперационном лечении в качестве профилактики и терапии венозной тромбозмболии (ВТЭ), а также антагонистами вита-

мина К при более длительной терапии. При приеме АКПД не требуется планового контроля свертываемости крови, однако рекомендуется больным, страдающим почечной недостаточностью, при острых кровотечениях, передозировках или экстренной хирургии. Если кровотечение угрожает жизни, то во избежание антикоагулянтного эффекта АКПД можно попробовать применение без показаний концентрата протромбинового комплекса или активированного протромбинового комплекса. АКПД дает важные преимущества для краткосрочной профилактики ВТЭ у пациентов, которым была сделана хирургическая замена бедра или колена, а при длительном лечении ВТЭ и для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией желудочков по сравнению с традиционными средствами, включая снижение интенсивности опасных типов кровотечений.

Ключевые слова

Оральные антикоагулянты прямого действия, венозная тромбоэмболия, антикоагулянтная терапия.

Статья поступила: 21.01.2016 г.; в доработанном виде: 15.02.2016 г.; принята к печати: 29.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Тзоран И., Бреннер Б. Оральные антикоагулянты прямого действия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 11-25.

Several direct oral anticoagulants (DOACs), namely, apixaban [1,2], rivaroxaban [3,4], and dabigatran etexilate [5,6], are currently licensed in Europe and the United States for various thromboembolic indications. A fourth DOAC, edoxaban, has also demonstrated efficacy and safety in venous thromboembolism (VTE) treatment and stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF) [7,8], but is not licensed in Europe or the United States.

The DOACs have a rapid onset of action (~2 to 4 h) and a short half-life in patients with normal renal function [9,10]. They provide alternatives to low molecular weight heparin (LMWH) in a peri-operative setting for VTE prophylaxis and therapy and to vitamin K antagonists (VKAs) for longer term therapy. Since the DOACs have predictable pharmacokinetic/pharmacodynamic effects, routine coagulation monitoring for titration and maintenance is not required [11]. However, if patients experience bleeding or need procedural interventions, laboratory monitoring can be performed. The probability of their reversal to manage life-threatening bleeding is still under investigation; most anticoagulants are not acutely reversible, except for unfractionated heparin with protamine [12]. VKAs are acutely reversible with 4-component prothrombin complex concentrates (PCCs), including one recently approved in the United States (prothrombin complex concentrate), but there is no specific reversal agent for LMWHs, which may accumulate in patients with renal dysfunction [13]. For all anticoagulants, management protocols for potential bleeding should be established. Clinical studies of using DOACs for current indications have provided extensive safety data.

Therapeutic and bleeding profiles of DOACs in clinical studies

Apixaban

Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, is widely approved for thromboprophylaxis in elective hip or knee replacement surgery [1,14] and for stroke prevention in patients with nonvalvular AF (Table 1) [1,2].

ADVANCE studies compared VTE prophylaxis using apixaban, initiated 12 to 24 h postoperatively, to that with enoxaparin in elective hip/knee replacement surgery [15-17]. In ADVANCE-1, apixaban did not demonstrate non-inferiority for efficacy compared with enoxaparin at a dose of 30 mg twice daily (bid), when given after knee replacement surgery [15]. However, apixaban was superior to enoxaparin at a dose of 40 mg once daily (qd) in ADVANCE-2, when given after knee replacement surgery [16], and in ADVANCE-3 after hip replacement surgery [17]. Major bleeding and clinically relevant bleeding occurred at a similar rate in the treatment groups in these studies (Table 2) [15-17]. A randomized phase III study (AMPLIFY) compared results of acute VTE therapy with apixaban to those of using LMWH in combination with warfarin (Table 3) [18]. Overall, there was a significantly lower incidence of major and non-major clinically relevant bleeding in patients treated with apixaban (4.3% vs. 9.7%; $p < 0.001$) [18]. A 12-month extension study (AMPLIFY-EXT) compared apixaban at a dose of 2.5 mg or 5 mg bid with placebo for the secondary prevention of recurrent VTE in patients who had already received 6 to 12 months of anticoagulation treatment [19]. A similar incidence of major bleeding was demonstrated with both doses (Table 4). Rates of clinically

relevant bleeding were numerically higher with active treatment (3.2% and 4.3% vs. 2.7%, respectively; p values nonsignificant for all comparisons), but rates of all-cause mortality were lower (0.8% and 0.5% vs. 1.7%, respectively) [19].

Long-term use of apixaban (5 mg bid) versus acetylsalicylic acid (ASA) and warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular AF was compared in two separate trials (AVERROES and ARISTOTLE, respectively) [20,21]. Apixaban appeared to be superior to warfarin in terms of major and non-major clinically relevant bleeding ($p < 0.001$) and all-cause mortality ($p = 0.047$) (Table 5). Rates of major gastrointestinal bleeding were similar in patients treated with apixaban and both comparators, and there was significantly less intracranial bleeding with apixaban compared with warfarin (0.3%/year vs. 0.8%/year; $p < 0.001$) [20,21].

The APPRAISE-2 study compared apixaban in combination with standard antiplatelet therapy and antiplatelet therapy alone in patients with recent acute coronary syndrome (ACS) [22]. However, the risk of bleeding outweighed the clinical benefit of anticoagulation in these patients, and the trial was stopped early.

Rivaroxaban

Rivaroxaban is a direct factor Xa inhibitor and is licensed in the European Union and North America for: 1) the treatment of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE); 2) the prevention of recurrent DVT and PE in adults; 3) thromboprophylaxis in adults undergoing elective hip or knee replacement surgery; and 4) the prevention of stroke and systemic embolism in adults with nonvalvular AF [3,4]. In the European Union, rivaroxaban has been approved (at a dose of 2.5 mg bid), in combination with ASA alone or ASA plus clopidogrel or ticlopidine to prevent atherothrombotic events in patients with ACS and elevated cardiac biomarkers (Table 1) [3].

The phase III RECORD program evaluated the use of rivaroxaban for VTE prophylaxis in patients undergoing elective total hip or knee replacement surgery and consisted of 4 trials of rivaroxaban at a dose of 10 mg once daily (started 6 to 8 h after surgery) compared to two standard subcutaneous enoxaparin regimens (30 mg bid initiated after surgery and 40 mg once daily initiated before surgery) [23-26]. Rivaroxaban was found to be superior to enoxaparin (30 mg bid and 40 mg once a day) for VTE prevention, with a similar incidence of major bleeding (Table 2) [23-28]. However, bleeding at the surgical site was not classified as major bleeding but was included as part of a composite of major and non-major clinically relevant bleeding. In a pooled analysis of the 4 trials, major and non-major clinically relevant bleeding occurred more frequently with rivaroxaban than with enoxaparin over the total treatment duration (3.2% vs. 2.6%; $p = 0.04$) but not during the 12 ± 2 days of active treatment (2.9% vs. 2.5%; $p = 0.19$) [29].

Three phase III randomized studies of rivaroxaban in the VTE treatment setting were conducted [30,31]. In the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE trials, rivaroxaban was

non-inferior to standard enoxaparin/VKA therapy in patients who had acute DVT (without PE) [30] and PE (with or without DVT) [31], respectively. In the EINSTEIN EXT, extended rivaroxaban treatment was superior to placebo for the prevention of recurrent VTE in patients already successfully treated for an initial VTE and for whom the benefit-risk balance of continuing or stopping treatment was unclear [30]. In the EINSTEIN DVT and EINSTEIN EXT studies, no significant difference in major bleeding between rivaroxaban and the comparator regimen was revealed (Tables 3 and 4); however, in the EINSTEIN PE, rivaroxaban treatment led to a significant (51%) relative risk reduction in major bleeding compared with enoxaparin/VKA (Table 3) [31]. In both acute treatment studies, major bleeding in a critical site, associated with a decrease in hemoglobin of ≥ 2 g/dl and/or transfusion of ≥ 2 units of blood, or leading to death, occurred with an incidence of $< 1\%$ in the rivaroxaban arms [30,31]. In the EINSTEIN PE, there were fewer cases of major bleeding at a critical site, especially intracranial and retroperitoneal bleeding, with rivaroxaban than with enoxaparin/VKA [31].

Further data on the long-term use of rivaroxaban 20 mg once a day were provided by the ROCKET AF study, in which rivaroxaban was non-inferior to warfarin for the prevention of stroke or systemic embolism in patients with nonvalvular AF, and rivaroxaban did not increase the rate of clinically relevant bleeding (14.9%/year vs. 14.5%/year; $p = 0.44$) (Table 5) [32]. Rivaroxaban was associated with significant reductions in the annual rates of intracranial hemorrhage (ICH) (0.5% vs. 0.7%; $p = 0.02$), critical site bleeding (0.8% vs. 1.2%; $p = 0.007$), and fatal bleeding (0.2% vs. 0.5%; $p = 0.003$) compared with warfarin, set against an increase in gastrointestinal bleeding (3.2% vs. 2.2%; $p < 0.001$), major bleeding associated with a ≥ 2 g/dl decrease in hemoglobin (2.8% vs. 2.3%; $p = 0.02$), and major bleeding requiring blood transfusion (1.6% vs. 1.3%; $p = 0.04$) (Table 5) [32].

In the ATLAS ACS-2 TIMI 51 study, rivaroxaban (2.5 mg or 5 mg bid) in combination with standard antiplatelet therapy (ASA with or without a thienopyridine) was compared with antiplatelet therapy alone in patients with recent ACS [33]. Rivaroxaban significantly reduced the incidence of death of cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke ($p = 0.008$ across both doses compared with antiplatelet therapy alone), but also led to a significant increase in major bleeding not related to coronary artery bypass grafting (2.1% vs. 0.6%, respectively; $p < 0.001$) and in ICH (0.6% vs. 0.2%, respectively; $p = 0.009$). However, the incidence of fatal bleeding was not significantly elevated (0.3% vs. 0.2%, respectively; $p = 0.66$). Overall, rivaroxaban at a dose of 2.5 mg bid was associated with a lower risk of bleeding compared with the higher (5 mg bid) dose (0.1% vs. 0.4%; $p = 0.04$). The U.S. Food and Drug Administration has not approved the use of rivaroxaban in patients with ACS.

Edoxaban

Edoxaban is a direct factor Xa inhibitor that is not yet licensed in Europe or the United States (Table 1). Edoxa-

ban was compared with LMWH/warfarin for the treatment of VTE in the randomized phase III Hokusai-VTE study [8]. Patients in both treatment arms received heparin induction at the start of treatment. Edoxaban was non-inferior to warfarin for the prevention of recurrent symptomatic VTE and led to a significantly lower incidence of major plus non-major clinically relevant bleeding ($p = 0.004$) (Table 3) [8]. Similar incidence of major bleeding was observed in both treatment arms (1.4% vs. 1.6%; $p = 0.35$), and fatal bleeding occurred in 2 patients in the edoxaban arm compared with 10 in the warfarin arm. There were no fatal intracranial or retroperitoneal bleeding events with edoxaban, and fewer nonfatal bleeding episodes in a critical site compared with warfarin (0.3% vs. 0.6%, including 5 vs. 12 nonfatal ICHs) [8].

The efficacy and safety of edoxaban for the prevention of stroke in patients with nonvalvular AF was evaluated in the Engage AF-TIMI 48 study (Table 5) [7]. Edoxaban was non-inferior to warfarin in terms of the incidence of stroke and systemic embolism. Major bleeding occurred with a significantly lower incidence with both edoxaban doses compared with warfarin (1.6% and 2.8%/year, respectively, vs. 3.4%/year; $p < 0.001$ for both doses) (Table 5) [7]. The endpoint of death or ICH also occurred in significantly fewer patients receiving edoxaban than warfarin (4.0% and 4.3%/year, respectively, vs. 4.9%/year; $p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). Of note, fatal bleeding (0.1% and 0.2%/year vs. 0.4%/year; $p < 0.001$ and $p = 0.006$, respectively) and life-threatening bleeding (0.3% and 0.4%/year vs. 0.8%/year; $p < 0.001$ for both doses) were significantly less frequent with edoxaban, as was gastrointestinal bleeding with the lower dose (0.8% vs. 1.2%/year; $p < 0.001$). In contrast, the higher edoxaban dose led to more gastrointestinal bleeding than warfarin (1.5% vs. 1.2%/year; $p = 0.03$) [7].

Dabigatran

Dabigatran is a direct factor IIa (thrombin) inhibitor and is approved in Europe for thromboprophylaxis in patients undergoing total hip and knee replacement, in the United States for VTE treatment, and in Europe and North America for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular AF (Table 1) [5,6].

RE-NOVATE and RE-NOVATE II were non-inferiority studies comparing dabigatran 150 mg or 220 mg once a day (starting with a half-dose 1 to 4 h after surgery) with enoxaparin 40 mg once a day (initiated before surgery) for VTE prophylaxis in patients undergoing total hip replacement [34,35]. The same doses were also studied after knee replacement surgery in the RE-MODEL and the RE-MOBILIZE [36,37]. In these studies, the rates of major bleeding were similar (Table 2) [34-37].

The use of dabigatran for acute treatment of VTE was studied in the RE-COVER and the RE-COVER II [38,39]. All patients received initial parenteral anticoagulation. In both trials, dabigatran was non-inferior to standard care, and there was no significant difference in the incidence of major bleeding (Table 3) [38,39]. In the RE-COVER, there

were no cases of ICH with dabigatran, but approximately one-fourth of all bleeding events associated with dabigatran were gastrointestinal. Two further studies considered the potential role of dabigatran as a long-term therapy for the prevention of recurrent VTE after patients had received initial treatment for a primary event. Dabigatran was found to be non-inferior to warfarin in the RE-MEDY trial and superior to placebo in the RE-SONATE trial for the prevention of recurrent VTE [40]. Only 2 major bleeding events occurred with dabigatran in the RE-SONATE (Table 4), and there were numerically fewer incidences of major bleeding with dabigatran than with warfarin in the RE-MEDY, including major bleeding in a critical organ, causing a decrease in hemoglobin, or requiring a blood transfusion. However, there was a greater incidence of ACS in patients taking dabigatran than in those receiving warfarin (0.9% vs. 0.2%; $p = 0.02$).

The profile of long-term dabigatran therapy has been further defined by the RE-LY study (Table 5), in which 110-mg and 150-mg bid doses were compared with standard warfarin therapy for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular AF [41]. The lower dabigatran dose was non-inferior for efficacy to warfarin in this trial, and the higher dose was superior. The 110-mg dose of dabigatran conferred a significantly lower rate of major bleeding, and the 150-mg dose had a similar rate of major bleeding compared with warfarin (2.7% vs. 3.1% vs. 3.4%/year; $p = 0.003$ and $p = 0.31$, respectively). Both doses significantly reduced intracranial and life-threatening bleeding, but the higher dabigatran dose was associated with a higher rate of gastrointestinal bleeding (Table 5) and a slight increase in the rate of myocardial infarction compared with warfarin [41]. In RE-LY-ABLE, a long-term extension study, patients randomized to dabigatran in the RE-LY, who had not permanently discontinued treatment, continued to receive dabigatran. Rates of major bleeding remained similar to those in the RE-LY, with the lower dose associated with a significantly lower risk than the higher dose (3.7% vs. 3.0%/year, respectively; hazard ratio: 1.26; 95% confidence interval: 1.04 to 1.53). There was no significant difference between the doses in the risk of life-threatening, fatal, gastrointestinal, or intracranial bleeding (Table 5) [42].

Bleeding risk in patients treated with DOACs

Based on data from phase III studies, DOACs may be expected to be associated with a risk of clinically relevant bleeding similar to that of standard anticoagulants. The rate of major bleeding is also generally similar; however, in clinical trials using apixaban for VTE treatment and rivaroxaban for PE treatment, a significant (69% and 51%) relative risk reduction in major bleeding compared to standard therapy has been demonstrated [18,31]. When used for extended periods for the prevention of stroke, DOACs were also associated with clinically important reductions in major bleeding compared with warfarin, including life-threatening bleeding types [7,21,32,41].

Approximately a 50%-reduction in ICH, a major complication associated with long-term warfarin use [43], is notable. This may be related to lower suppression of thrombin generation with DOACs compared with warfarin [44] and possibly, tissue factor-dependent mechanisms. However, there may also be an increase in other types of bleeding compared with warfarin, such as gastrointestinal hemorrhage [7,32,38,41].

Certain patient groups are at increased risk of bleeding and therefore require careful assessment of the benefit-risk balance of anticoagulant treatment, particularly if continued for a long period. When bleeding occurs in patients treated with a DOAC, knowledge of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the agent concerned is important to inform clinical management. Apixaban, rivaroxaban, edoxaban, and dabigatran all reach maximal concentrations between 1 and 4 h after intake and have relatively short half-lives, ranging from 5 to 17 h in healthy subjects [1-6,45] (Table 1), which contrasts with the long half-life of warfarin (~40 h) [46]. However, drug elimination may be prolonged owing to specific factors, the most important of which are the renal clearance profiles of the patient and the drug. Dabigatran is mostly removed through the kidneys (~80% of a dose is recoverable as unchanged drug in the urine) [47] and may therefore accumulate in patients with renal insufficiency, whereas rivaroxaban [48,49] and apixaban [50] are less affected to a clinically relevant degree by moderate renal impairment (creatinine clearance [CrCl] 30 to 49 ml/min): ~33% of rivaroxaban is cleared as active drug by renal mechanisms [3,4]; 25% to 28% of apixaban is cleared by renal elimination (Table 1) [1,2]. Severe renal impairment (CrCl, 15 to 29 ml/min) leads to a doubling of the half-life of dabigatran [51]. Edoxaban has an intermediate profile, with 50% of the dose undergoing renal elimination [52].

Patients with moderate renal impairment (CrCl, 30 to 49 ml/min) who are receiving rivaroxaban for VTE treatment do not require dose adjustment, although in Europe, a dose of 15 mg once daily after the initial 3 weeks of 15-mg bid dosing may be considered based on clinical evaluation of the risk of thrombosis and bleeding [3]. In contrast, patients with AF and moderate renal impairment who receive rivaroxaban for stroke prevention should always receive a 15-mg qd dose (Table 1). In Europe, caution is recommended in all patients with severe renal insufficiency (CrCl, 15 to 29 ml/min); in the United States, rivaroxaban is not recommended in these patients [3,4]. Apixaban is given at a reduced dose for the prevention of stroke in some patients with AF (Table 1) [1,2]. Reduction of dabigatran dose should be considered for patients with AF, renal impairment and those receiving co-medications with an interaction potential (Table 1). Dabigatran is contraindicated in patients with CrCl 15-29 ml/min in Europe but may be used with caution in these patients in the United States at a reduced dose [5,6]. No DOAC should be used in patients with CrCl <15 ml/min. Recommendations for edoxaban, if and when approved in North America

or Europe, remain to be determined, but a dose reduction was mandated in the Hokusai-VTE and Engage AF-TIMI 48 studies for certain patients (Table 1) [7,8].

Hepatic impairment is also known to increase the risk of bleeding. Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) affects the pharmacokinetics of rivaroxaban and apixaban (but not of dabigatran) to a clinically relevant degree [1,2,53,54], and severe hepatic impairment would be expected to lead to a substantial increase in bleeding risk with any anticoagulant. Rivaroxaban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child-Pugh B or C [3,4]. Apixaban can be used with caution in patients with Child-Pugh B [1,2], whereas any liver impairment expected to affect survival is a contraindication to dabigatran [5,6]. In Japan, caution is advised when using edoxaban in patients with severe hepatic impairment [55].

Interactions with concomitant drugs that share the elimination pathways of an anticoagulant may also serve to increase exposure and thus trigger a bleeding episode. The DOACs have a considerably lower potential for drug-drug interactions than VKAs [9], but there are relevant interactions. Apixaban and rivaroxaban are metabolized mainly via cytochrome P450 (CYP) 3A4-dependent and P-glycoprotein (P-gp)-dependent pathways [1,2,49], and bleeding may be caused by the use of co-medications that interact strongly with both these pathways. This is of greatest clinical relevance with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp, such as azole-antimycotics (e.g., ketoconazole) and human immunodeficiency virus protease inhibitors (e.g., ritonavir) [49]. Neither Apixaban [1,2] nor rivaroxaban [3,4] should be co-administered with these drugs (Table 1). Strong inhibitors of one pathway or moderate inhibitors of both had a lesser effect that was not considered clinically relevant [1,2,49], but their concomitant use in patients with renal impairment could still lead to relevant pharmacodynamic effects. Strong CYP3A4 inducers should also be used with caution or avoided with rivaroxaban and apixaban. In contrast, neither dabigatran nor its prodrug, dabigatran etexilate, is metabolized by CYP-dependent mechanisms [5,6]. However, both are P-gp substrates [5,6], and the effect of strong P-gp inhibitors on the bioavailability of dabigatran could be greater than with rivaroxaban and apixaban. Less than 4% of an edoxaban dose is subject to CYP3A4-dependent clearance, which may allow its use in patients taking concomitant medications that would preclude use of rivaroxaban or apixaban [52]. Unlike with VKAs, food interactions with DOACs are minimal and not likely to cause overexposure. Rivaroxaban doses of 15 mg and 20 mg should be taken with food (Table 1) [56,57]. There was a modest effect on the pharmacokinetic parameters of edoxaban when taken with food, but this is not expected to be of clinical relevance [58].

In patients with AF who are receiving long-term anticoagulation therapy for stroke prevention, ACS or VTE may develop, the latter perhaps owing to poor warfarin control.

For the former, unless the event is immediately life-threatening (e.g., massive PE requiring thrombolysis or embolectomy), such patients can be transitioned to rivaroxaban (as the only DOAC approved for VTE treatment in the European Union and the United States) at the initial 15-mg bid dose [3,4]. During the initial 3-week 15-mg bid dosing period with rivaroxaban, patients should be monitored closely for signs of bleeding, although in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE trials, there was no increase in major bleeding compared with enoxaparin/VKA during this phase [30,31]. If rivaroxaban is used in patients taking antiplatelet agents for AF, an increase in bleeding risk is likely; this may be particularly important because patients with AF are generally elderly and may have renal impairment or other comorbidities and/or be taking medications that interact with rivaroxaban to increase exposure. If the benefit-risk profile is favorable, rivaroxaban may be combined with doses of ASA not exceeding 100 mg/day [59], but dual-antiplatelet therapy should not be combined with rivaroxaban in patients with AF. In contrast, a low dose of rivaroxaban may now be combined with single- or dual-antiplatelet therapy in Europe for patients with recent ACS, if they have elevated cardiac biomarkers indicating a likely secondary event [3]. The approved dose of rivaroxaban (2.5 mg bid) in ACS is much lower than that in other indications. In patients without elevated biomarkers, the addition of anticoagulation to antiplatelet treatment cannot be justified because of the significant increase in risk of major bleeding, as observed in the APPRAISE-2 [22] and ATLAS ACS 2 TIMI 51 [33] trials. Rivaroxaban is not approved for patients with both AF and ACS.

Monitoring anticoagulation with the DOACs

Routine coagulation monitoring is not required with DOACs but is recommended in patients with renal impairment, acute bleeding, overdoses, or emergency surgery [10]. The interval between the last dose and sampling must be considered when interpreting the test results. Rivaroxaban prolongs the prothrombin time (PT), with substantial inter-assay variability [60]. The PT provides a qualitative indication of the anticoagulant effect but does not measure drug levels. The international normalized ratio (INR) should not be used for rivaroxaban [60] or for other direct factor Xa inhibitors [61]. Specific anti-factor Xa assays, distinct from LMWH testing, are recommended for quantitative measurements of rivaroxaban, apixaban, and likely for edoxaban (Table 6) [60,61].

Dabigatran prolongs most coagulation assays except PT [62]. A normal thrombin time assay can be used to exclude a clinically relevant dabigatran effect and is better for this purpose than the activated partial thromboplastin time, although the dilute thrombin time assay HEMOCLOT (Aniara, West Chester, Ohio) better correlates with plasma concentrations and is more sensitive for dabigatran (Table 6) [63]. The ecarin clotting time test provides a dose-dependent correlation with dabigatran [64] but is not widely available.

Reversal of DOACs anticoagulation

RE-VERSE study demonstrated that 5 g of idarucizumab, immediately reversed the anticoagulant effect of dabigatran in patients requiring urgent anticoagulant reversal [87]. No safety concerns relating to idarucizumab were identified. Idarucizumab is a humanized antibody fragment, or Fab, designed as a specific reversal agent to dabigatran. Idarucizumab binds specifically to dabigatran molecules only, neutralizing their anticoagulant effect without interfering with the coagulation cascade.

Specific agents, andexanet alfa, for reversal of anti Xa inhibitors are still under development. The molecule is a recombinant protein analog of factor Xa that binds to direct factor Xa inhibitors and antithrombin but does not itself have any catalytic activity.

Peri-procedural management

DOACs have a faster onset/offset of action than VKAs and can theoretically be stopped closer to the time of surgery [10]. Rivaroxaban may be stopped up to 24 h before surgery, according to European and U.S. prescribing recommendations [3,4]. A general principle is that pre-procedural DOAC discontinuation should be based on the specific pharmacokinetics, renal function, and procedural bleeding risk; post-procedural DOAC resumption should be based on bleeding risk and the fact that adequate hemostasis has been achieved [65].

Recommendations suggest stopping DOACs ~24 h (2 to 3 half-lives) before a procedure that carries a low bleeding risk, but 5 days before with a medium- or high-bleeding risk intervention, depending on the DOAC and the patient's renal function [66,67]. The European Heart Rhythm Association suggests stopping DOACs ≥ 24 h before surgery for low-risk procedures and ≥ 48 h before high-risk surgery, but the interval should be longer for patients with CrCl < 80 ml/min receiving dabigatran and for those with CrCl 15 to 30 ml/min who are treated with rivaroxaban or apixaban [68]. Other expert consensus documents recommend 24-48-h discontinuation windows [65]. The use of such a scheme in the RE-LY trial yielded similar rates of peri-operative bleeding/thromboembolism in warfarin- and dabigatran-treated patients [69]. Additional studies are ongoing [65].

If the patient's risk of thrombosis warrants resumption of anticoagulation after peri-procedural cessation, DOAC administration can be resumed 12 to 24 h after procedures associated with rapid and complete restoration of hemostasis. In general, DOACs may be resumed within 24 h for a procedure with a low risk of bleeding, and within 48-72 h for a procedure with a high risk of bleeding [65]. For procedures associated with an inability to take oral medications (e.g., post-operative intestinal ileus), bridging with either unfractionated heparin or reduced-dose LMWH may be considered before transitioning to a DOAC 48-72 h post-surgery [68]. Bridging therapy with a DOAC should otherwise be avoided, except for patients with a very high thrombotic risk [65].

Interruption of DOACs and switching between anticoagulants

In the ROCKET AF study, thromboembolic events increased when patients discontinued rivaroxaban; however, temporary interruption led to low rates of stroke and major bleeding similar to those with warfarin [32,70]. Prolonged inadequate anticoagulation should be avoided if a DOAC is discontinued for reasons other than bleeding, and transitioning to another anticoagulant should be considered. The recommendation for switching to warfarin/VKA differs between Europe and the United States and between the factor Xa inhibitors and dabigatran. For apixaban and rivaroxaban in Europe, concurrent administration of the DOAC and VKA is recommended for at least 2 days and thereafter until the INR is ≥ 2.0 (tested at the trough DOAC concentration to minimize interference), after which the DOAC can be discontinued [1,3]. For dabigatran, a similar approach is recommended, but with at least 2 days of concurrent DOAC and VKA administration for patients with CrCl of 30 to 49 ml/min, and at least 3 days for those with CrCl ≥ 50 ml/min (to account for the dependence of dabigatran on renal clearance) [5]. The U.S. prescribing information suggests a different approach for apixaban and rivaroxaban of discontinuing the DOAC and starting the VKA plus a parenteral anticoagulant as bridging therapy until the INR reaches the therapeutic range [2,4]. For dabigatran, the U.S. advice is similar to that given in Europe, but with 3 days of concurrent administration of DOAC and VKA suggested for patients with CrCl ≥ 50 ml/min, 2 days for those with CrCl of 30 to 50 ml/min, and 1 day in the case of CrCl of 15 to 30 ml/min [6]. For transition to a parenteral anticoagulant (e.g., LMWH in the case of a patient with cancer), the advice is simpler and more uniform: start the parenteral agent and discontinue the DOAC when the next dose of DOAC is scheduled [1-6]. However, for dabigatran, it may be necessary to wait 24 h before initiating the new anticoagulant in patients with CrCl < 30 ml/min [5,6].

Recommended management strategies for bleeding associated with DOACs

For moderate or severe bleeding, standard hemodynamic support measures, such as fluid replacement and blood transfusion, can be applied to patients receiving DOACs, as with other anticoagulants. These include mechanical compression (e.g., severe epistaxis), surgical hemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and hemodynamic support, use of blood products (packed red cells, fresh frozen plasma, or platelets), and, depending on laboratory testing and other factors, cryoprecipitate or fibrinogen concentrates (1-6,52). Rivaroxa-

ban, apixaban, and, it is anticipated, edoxaban, have high protein binding; therefore, they are not dialyzable [1,2,52,71], whereas dabigatran can be partially removed by dialysis [51,72]. The use of activated charcoal can be considered in the event of an overdose, provided this is within ~6 h of ingestion. If bleeding occurs and cannot be controlled with these measures, interventions may be required. DOACs should be discontinued before a planned intervention, as discussed [3,4], although renal function is important [10], especially for patients at risk of bleeding [66,67]. In emergencies, immediate surgery may be required, and clinical judgment must be exercised. Rivaroxaban, although approved for PE therapy, should not be given to patients with hemodynamically unstable PE [3,4].

Management of life-threatening bleeding

If bleeding is life-threatening, the off-label therapeutic use of PCC or activated PCC may be considered in an attempt to reverse the anticoagulant effect of DOACs [1-6]. However, experience with these therapeutic approaches is limited to preclinical studies, which have shown variable results [73-78], and reversal of anticoagulation in healthy volunteers [79-83], as well as some case reports in patients. One study in healthy volunteers found that 3-factor PCC reversed rivaroxaban-induced changes in thrombin generation more than 4-factor PCC [84]. With ICH or serious bleeding, recommendations suggest PCC administration at 50 U/kg or activated PCC (anti-inhibitor coagulant complex) at 30 to 50 U/kg [85], which may be re-administered once if required [85]. Hemodialysis guided by measured drug concentrations should be considered for dabigatran.

As mention above, a potent monoclonal antibody directed against dabigatran, idarucizumab, is now approved for dabigatran reversal in patients with uncontrolled bleeding or those who require emergency surgery [87].

Conclusions

DOACs provide important advantages in the short-term prophylaxis of VTE in patients undergoing hip or knee replacement surgery and in the longer term treatment of VTE and prevention of stroke in patients with AF compared with traditional agents, including reductions in dangerous bleeding types. However, they also have different bleeding profiles that require individualized management approaches. Further study and increasing use of apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and edoxaban in real-world practice will help to familiarize physicians with best practice in this area. Development of specific measurement techniques and reversal agents will also provide further tools for the management of bleeding.

Anticoagulant	Target	Approved Indications*	Onset of Action (t _{max} , h)	t _{1/2} , h	Offset of Action, h	Method of Excretion	Food Effect	Drug Interactions	Dose Adjustments
Apixaban	Factor Xa	VTE prevention in patients undergoing elective hip or knee replacement surgery (2.5 mg bid). [*] Prevention of stroke/systemic embolism in patients with nonvalvular AF (5 mg bid)	3–4	~12	24–48	Hepatobiliary: 73% Active renal secretion: 27%	None	Avoid strong CYP3A4 and P-gp inhibitors** Caution with strong CYP3A4 inducers	Stroke prevention: 2.5 mg bid in patients with at least 2 of the following: age ≥80 yrs, weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dl or ≥133 μmol/l, * or receiving strong CYP3A4 and P-gp inhibitors*** In patients already taking 2.5-mg bid dose, avoid strong CYP3A4 and P-gp inhibitors***
Rivaroxaban	Factor Xa	VTE prevention in patients undergoing elective hip or knee replacement surgery (10 mg qd) Prevention of stroke/systemic embolism in patients with nonvalvular AF (20 mg qd) Treatment of DVT/PE and prevention of recurrent VTE (15 mg bid for 21 days, then 20 mg qd) Prevention of atherothrombotic events in adult patients with elevated cardiac biomarkers after an acute coronary syndrome (2.5 mg bid combined with standard antiplatelet therapy)**	2–4	5–13	24–48	Hepatobiliary: 66% Active renal secretion: 33% Renal elimination of inactive metabolites: 33%	Take 15- and 20-mg doses with food	Avoid strong CYP3A4 and P-gp inhibitors Caution with strong CYP3A4 inducers	Stroke prevention: 15 mg qd in patients with CrCl 15–49 ml/min
Edoxaban	Factor Xa	None currently	1–3	9–11	No data	Hepatobiliary: 50% Active renal secretion: 50%	Not expected to be clinically relevant	No current recommendation	Reduced doses tested in clinical studies for patients with CrCl 30–50 ml/min or body weight ≤60 kg or receiving concomitant strong P-gp inhibitors
Dabigatran	Thrombin	VTE prevention in patients undergoing elective hip or knee replacement surgery (220 mg qd)** Prevention of stroke/systemic embolism in patients with nonvalvular AF (150 mg bid)	0.5–2	12–17	24–96	Hepatobiliary: 20% Active renal secretion: 80%	Taking with food delays t _{max} by ~2 h	Avoid strong P-gp inhibitors or inducers	VTE prevention: 150 mg qd in patients with CrCl 30–50 ml/min or for reasons of age ≥75 years or the risk of drug interactions Stroke prevention: 110 mg† bid/75 mg*** bid for reasons of age ≥80 years or the risk of drug interactions

Table 1. Summary of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Direct Oral Anticoagulants.^{*} Europe and North America.^{**} Europe only.^{***} United States only.AF = atrial fibrillation; bid = twice daily; CrCl = creatinine clearance; CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; DVT = deep venous thrombosis; PE = pulmonary embolism; P-gp = P-glycoprotein; qd = once daily; t_{1/2} = half-life; t_{max} = time to maximal concentration; VTE = venous thromboembolism.

Study Name (Ref. #)	Design	Patients (Number Randomized)	Study Arms	Treatment Duration	Primary Efficacy Outcome	Primary Bleeding Outcome	Other Bleeding Outcomes
ADVANCE-1 (15)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Undergoing elective total knee replacement (N = 3,195)	Apixaban oral 2.5 mg bid or enoxaparin sc 30 mg bid	10–14 days	VTE plus all-cause death: 9.0% vs. 8.8% (p = 0.06 for noninferiority)	Major bleeding: 0.7% vs. 1.4% (p = 0.053)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 2.9% vs. 4.3% (p = 0.03)
ADVANCE-2 (16)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Undergoing elective total knee replacement (N = 3,057)	Apixaban oral 2.5 mg bid or enoxaparin sc 40 mg qd	10–14 days	VTE plus all-cause death: 15.1% vs. 24.4% (p < 0.0001)	Major bleeding: 0.6% vs. 0.9% (p = 0.3014)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 3.5% vs. 4.8% (p = 0.0881)
ADVANCE-3 (17)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Undergoing elective total hip replacement (N = 5,407)	Apixaban oral 2.5 mg bid or enoxaparin sc 40 mg qd	32–38 days	VTE plus all-cause death: 1.4% vs. 3.9% (p < 0.001)	Major bleeding: 0.8% vs. 0.7% (p = 0.54)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 4.8% vs. 5.0% (p = 0.72)
RECORD1 (23)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, superiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total hip replacement (N = 4,541)	Rivaroxaban oral 10 mg qd or enoxaparin sc 40 mg qd	5 weeks	VTE plus all-cause death: 1.1% vs. 3.7% (p < 0.001)	Major bleeding: 0.3% vs. 0.1% (p = 0.18)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 3.2% vs. 2.5% (p = NS)
RECORD2 (24)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, superiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total hip replacement (N = 2,509)	Rivaroxaban oral 10 mg qd or enoxaparin sc 40 mg qd	31–39 days (rivaroxaban) or 10–14 days (enoxaparin)	VTE plus all-cause death: 2.0% vs. 9.3% (p < 0.0001)	Major bleeding: <0.1% vs. <0.1%	Any on-treatment bleeding: 6.6% vs. 5.5% (p = 0.25)
RECORD3 (25)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, superiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total knee replacement (N = 2,531)	Rivaroxaban oral 10 mg qd or enoxaparin sc 40 mg qd	10–14 days	VTE plus all-cause death: 9.6% vs. 18.9% (p < 0.001)	Major bleeding: 0.6% vs. 0.5% (p = 0.77)	Any on-treatment bleeding: 4.9% vs. 4.8% (p = 0.93)
RECORD4 (26)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, superiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total knee replacement (N = 3,148)	Rivaroxaban oral 10 mg qd or enoxaparin sc 30 mg bid	10–14 days	VTE plus all-cause death: 6.9% vs. 10.1% (p = 0.0118)	Major bleeding: 0.7% vs. 0.3% (p = 0.1096)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 3.0% vs. 2.3% (p = 0.1790)
RE-NOVATE (34)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total hip replacement (N = 3,494)	Dabigatran etexilate oral 150 or 220 mg qd (half-quantity first dose) or enoxaparin sc 40 mg qd	28–35 days	VTE plus all-cause death: 8.6% and 6.0% vs. 6.7% (p < 0.0001 for noninferiority)	Major bleeding: 1.3% and 2.0% vs. 1.6% (p = 0.60 and p = 0.44 vs. enoxaparin)	Nonmajor clinically relevant bleeding: 4.7% and 4.2% vs. 3.5%
RE-NOVATE II (35)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total hip replacement (N = 2,055)	Dabigatran etexilate oral 220 mg qd (half-quantity first dose) or enoxaparin sc 40 mg qd	28–35 days	VTE plus all-cause death: 7.7% vs. 8.8% (p < 0.0001 for noninferiority)	Major bleeding: 1.4% vs. 0.9% (p = 0.40)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 3.7% vs. 2.9% (p = 0.33)
RE-MODEL (36)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total knee replacement (N = 2,101)	Dabigatran etexilate oral 150 or 220 mg qd (half-quantity first dose) or enoxaparin sc 40 mg qd	6–10 days	VTE plus all-cause death: 40.5% and 36.4% vs. 37.7% (p = 0.017 and p = 0.0003 for noninferiority)	Major bleeding: 1.3% and 1.5% vs. 1.3% (p = 1.0 and p = 0.82 vs. enoxaparin)	Nonmajor clinically relevant bleeding: 6.8% and 5.9% vs. 5.3%
RE-MOBILIZE (37)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Age ≥ 18 yrs undergoing elective total knee replacement (N = 2,615)	Dabigatran etexilate oral 150 or 220 mg qd (half-quantity first dose) or enoxaparin sc 30 mg bid	12–15 days	VTE plus all-cause death: 33.7% and 31.1% vs. 25.3% (p < 0.001 and p = 0.02 in favor of enoxaparin)	Major bleeding: 0.6% and 0.6% vs. 1.4%	Nonmajor clinically relevant bleeding: 2.5% and 2.7% vs. 2.4%

Table 2. Efficacy and Bleeding Outcomes in Phase III Clinical Studies for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip and Knee Replacement Surgery. *ADVANCE-1* = Apixaban Dosed Orally Versus Anti-coagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism-1; *ADVANCE-3* = Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism-3; NS = nonsignificant; *RECORD* = Regulation of Coagulation in Orthopaedic surgery to prevent Deep vein thrombosis and pulmonary embolism; *RE-MODEL* = Dabigatran Etxelate 150 mg or 220 mg Once Daily (o.d.) Versus (v.s.) Enoxaparin 40 mg o.d. for Prevention of Thrombosis After Knee Surgery; *RE-NOVATE* = Dabigatran Etxelate in Extended Venous Thromboembolism (VTE) Prevention After Hip Replacement Surgery; *RE-NOVATE II* = Dabigatran Etxelate Compared With Enoxaparin in Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) Following Total Hip Arthroplasty; sc = subcutaneous; other abbreviations as in Table 1.

Study Name (Ref. #)	Design	Patients (Number Randomized)	Study Arms	Treatment Duration	Primary Efficacy Outcome	Primary Bleeding Outcome	Other Bleeding Outcomes
AMPLIFY (18)	Multicenter, randomized, double-blind, noninferiority	Age ≥18 yrs with confirmed proximal DVT or symptomatic PE with or without DVT (N = 5,400)	Apixaban oral 10 mg bid for 7 days followed by 5 mg bid or enoxaparin sc 1.0 mg/kg bid for ≥5 days plus VKA started ≤48 h after randomization	6 months	Recurrent, symptomatic VTE or VTE-related death: 2.3% vs. 2.7% (p < 0.001 for noninferiority)	Major bleeding: 0.6% vs. 1.8% (p < 0.001)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 4.3% vs. 9.7% (p < 0.001)
EINSTEIN DVT (30)	Multicenter, randomized, open-label, event-driven, active control, noninferiority	Age ≥18 yrs with confirmed proximal DVT without symptomatic PE (N = 3,449)	Rivaroxaban oral 15 mg bid for 3 weeks followed by 20 mg qd or enoxaparin sc 1.0 mg/kg bid for ≥5 days plus VKA started ≤48 h after randomization	3, 6, or 12 months	Recurrent VTE: 2.1% vs. 3.0% (p < 0.001 for noninferiority)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 8.1% vs. 8.1% (p = 0.77)	Major bleeding: 0.8% vs. 1.2% (p = 0.21)
EINSTEIN PE (31)	Multicenter, randomized, open-label, event-driven, active control, noninferiority	Age ≥18 yrs with confirmed acute symptomatic PE with or without DVT (N = 4,832)	Rivaroxaban oral 15 mg bid for 3 weeks followed by 20 mg qd or enoxaparin sc 1.0 mg/kg bid for ≥5 days plus VKA started ≤48 h after randomization	3, 6, or 12 months	Recurrent, symptomatic VTE: 2.1% vs. 1.8% (p = 0.003 for noninferiority)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 10.3% vs. 11.4% (p = 0.23)	Major bleeding: 1.1% vs. 2.2% (p = 0.003)
RE-COVER (38)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active control, noninferiority	Age ≥18 yrs with acute, symptomatic VTE and eligible for 6 months of anticoagulant therapy (N = 2,564)	Induction with a parenteral anticoagulant followed by dabigatran etexilate oral 150 mg bid vs. warfarin oral (INR, 2.0–3.0) qd	6 months	Recurrent, symptomatic VTE or VTE-related death: 2.4% vs. 2.1% (p < 0.001 for noninferiority)	Major bleeding: 1.6% vs. 1.9% (HR: 0.82; 95% CI: 0.45–1.48)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 5.6% vs. 8.8% (HR: 0.63; 95% CI: 0.47–0.84)
RE-COVER II (39)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active control, noninferiority	Age ≥18 yrs with acute, symptomatic VTE (N = 2,568)	Induction with a parenteral anticoagulant followed by dabigatran etexilate oral 150 mg bid vs. warfarin oral (INR, 2.0–3.0) qd	6 months	Recurrent, symptomatic VTE or VTE-related death: 2.3% vs. 2.2% (p < 0.001 for noninferiority)	Major bleeding: 1.2% vs. 1.7% (HR: 0.69; 95% CI: 0.36–1.32)	Any bleeding: 15.6% vs. 22.1% (HR: 0.67; 95% CI: 0.56–0.81)
Hokusai-VTE (8)	Multicenter, randomized, double-blind, active control, non-inferiority	Age ≥18 yrs with acute, symptomatic VTE (N = 8,240)	Induction with sc heparin followed by edoxaban oral 60 mg qd* vs. warfarin qd (INR, 2.0–3.0)	3–12 months	Recurrent, symptomatic VTE: 3.2% vs. 3.5% (p < 0.001 for noninferiority)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 8.5% vs. 10.3% (p = 0.004)	Major bleeding: 1.4% vs. 1.6% (p = 0.35)

Table 3. Bleeding Outcomes in Phase III Clinical Studies of Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism.

* 30 mg qd in patients with creatinine clearance 30 to 50 ml/min, body weight ≤60 kg, or receiving concomitant treatment with a potent P-glycoprotein inhibitor.

AMPLIFY = Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; INR = international normalized ratio; RE-COVER = Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism; RE-COVER II = Phase III Study Testing Efficacy & Safety of Oral Dabigatran Etexilate vs Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism (VTE); VKA = vitamin K antagonist; other abbreviations as in Tables 1 and 2

Study Name (Ref. #)	Design	Patients (Number Randomized)	Study Arms	Treatment Duration	Primary Efficacy Outcome	Primary Bleeding Outcome	Other Bleeding Outcomes
AMPLIFY-EXT (19)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, superiority	Age ≥ 18 yrs who had completed 6–12 months of treatment for previous VTE (N = 2,486)	Apixaban oral 2.5 or 5 mg bid vs. placebo	12 months	Recurrent, symptomatic VTE or all-cause death: 3.8% and 4.2% vs. 11.6% (p < 0.001)	Major bleeding: 0.2% and 0.1% vs. 0.5% (p = NS for both comparisons)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 3.2% and 4.3% vs. 2.7% (p = NS for both comparisons)
EINSTEIN EXT (30)	Multicenter, randomized, double-blind, event-driven, placebo-controlled, superiority	Age ≥ 18 yrs who had received 6–12 months of anticoagulant therapy for VTE (N = 1,197)	Rivaroxaban oral 20 mg qd or placebo	6 or 12 months	Recurrent VTE: 1.3% vs. 7.1% (p < 0.001)	Major bleeding: 0.7% vs. 0.0% (p = 0.11)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 6.0% vs. 1.2% (p < 0.001)
RE-MEDY (40)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active control, non-inferiority	Patients who had completed 3–12 months of anticoagulant therapy for VTE (N = 2,866)	Dabigatran etexilate oral 150 mg bid vs. warfarin oral (INR, 2.0–3.0) qd	6–36 months	Recurrent VTE or VTE-related death: 1.8% vs. 1.3% (p = 0.01 for noninferiority)	Major bleeding: 0.9% vs. 1.8% (HR: 0.52; 95% CI: 0.27–1.02)	Major or clinically relevant bleeding: 5.6% vs. 10.2% (p < 0.001)
RE-SONATE (40)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, superiority	Patients who had completed 6–18 months of anticoagulant therapy for VTE (N = 1,353)	Dabigatran etexilate oral 150 mg bid or placebo	6 months	Recurrent VTE or VTE-related/unexplained death: 0.4% vs. 5.6% (p < 0.001)	Major bleeding: 0.3% vs. 0.0% (p = NS)	Major or clinically relevant bleeding: 5.3% vs. 1.8% (p = 0.001)

Table 4. Bleeding Outcomes in Phase III Clinical Studies of Long-Term Treatment With Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism.
AMPLIFY-EXT = Apixaban after the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis with First-Line Therapy–Extended Treatment; RE-MEDY = Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism (VTE); RE-SONATE = Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in the Long Term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE; other abbreviations as in Tables 1 to 3.

Study Name (Ref. #)	Design	Patients (Number Randomized)	Study Arms	Treatment Duration	Primary Efficacy Outcome	Primary Bleeding Outcome	Other Bleeding Outcomes
AVERROES (20)	Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, superiority	Age ≥ 50 yrs with AF and ≥ 1 risk factors for stroke who met the criteria for, but were not suitable for, warfarin (N = 5,599)	Apixaban oral 2.5 or 5 mg bid vs. ASA oral 81–324 mg qd	Median 1.1 yrs	Stroke or systemic embolism: 1.6% vs. 3.7%/yr (p < 0.001)	Major bleeding: 1.4% vs. 1.2%/yr (p = 0.57)	ICH: 0.4% vs. 0.4%/yr (p = 0.69) GI bleeding: 0.4% vs. 0.4%/yr (p = 0.71)
ARISTOTLE (21)	Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, noninferiority/superiority	Patients with AF with ≥ 1 risk factors for stroke (N = 18,201)	Apixaban oral 2.5 or 5 mg bid vs. oral warfarin qd (INR, 2.0–3.0)	Median 1.8 yrs	Stroke or systemic embolism: 1.3% vs. 1.6%/yr (p = 0.01 for superiority)	Major bleeding: 2.1% vs. 3.1%/yr (p < 0.001)	Major or nonmajor clinically relevant bleeding: 4.1% vs. 6.0%/yr (p < 0.001) Major intracranial bleeding: 0.3% vs. 0.8%/yr (p < 0.001) Major GI bleeding: 0.8% vs. 0.9%/yr (p = 0.37)
ROCKET AF (32)	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-control, noninferiority	Age ≥ 18 yrs with AF at moderate to high risk of stroke (N = 14,264)	Rivaroxaban oral 20 mg qd (15 mg qd in patients with CrCl 30–49 ml/min) or warfarin adjusted to maintain an INR of 2.0–3.0	Median 590 days	Stroke or systemic embolism: 1.7% vs. 2.2% (p < 0.001 for noninferiority)	Major and nonmajor clinically relevant bleeding: 14.9% vs. 14.5%/yr (p = 0.44)	Major bleeding: 3.6% vs. 3.4%/yr (p = 0.58) ICH: 0.5% vs. 0.7%/yr (p = 0.02) Fatal bleeding: 0.2% vs. 0.5%/yr (p = 0.003) GI bleeding: 3.2% vs. 2.2% (p < 0.001)
RE-LY (41)	Multicenter, randomized, single-blind, active control, noninferiority	Age ≥ 18 yrs with AF and ≥ 1 risk factors for stroke (N = 18,113)	Dabigatran etexilate oral 110 or 150 mg bid vs. oral warfarin qd (INR, 2.0–3.0)	Median 2 yrs	Stroke or systemic embolism: 1.5% and 1.1%/yr vs. 1.7%/yr (p < 0.001 for noninferiority and superiority, respectively)	Major bleeding: 2.7% and 3.1% vs. 3.4%/yr (p = 0.003 and p = 0.31 vs. warfarin)	Any bleeding: 14.6% and 16.4% vs. 18.2%/yr (p < 0.001 and p = 0.002 vs. warfarin) ICH: 0.23% and 0.30% vs. 0.74%/yr (p < 0.001 vs. warfarin) GI bleeding: 1.1% and 1.5% vs. 1.0%/year (p = 0.43 and p < 0.001 vs. warfarin) Life-threatening bleeding: 1.2% and 1.5% vs. 1.8% (p < 0.001 and p = 0.04 vs. warfarin)
RELY-ABLE (42)	Multicenter, double-blind, extension, descriptive	Patients who completed RE-LY without drug discontinuation (N = 5,851*)	Dabigatran etexilate oral 150 or 110 mg bid	Median 28 months	Stroke or systemic embolism: 1.5% vs. 1.6% (HR: 0.91; 95% CI: 0.69–1.20)	Major bleeding: 3.7% vs. 3.0%/year (HR: 1.26; 95% CI: 1.04–1.53)	Life-threatening bleeding: 1.8% vs. 1.6%/year (HR: 1.14; 95% CI: 0.87–1.49) Fatal bleeding: 0.2% vs. 0.3%/yr (HR: 0.94; 95% CI: 0.46–1.89) ICH: 0.3% vs. 0.3%/yr (HR: 1.31; 95% CI: 0.68–2.51) GI bleeding: 1.5% vs. 1.6%/yr (HR: 0.99; 95% CI: 0.75–1.31)
Engage AF-TIMI 48 (7)	Multicenter, randomized, double-blind, active control, noninferiority	Age ≥ 21 yrs with AF confirmed for 12 months and CHADS ₂ ≥ 2 (N = 21,105)	Edoxaban oral 30 mg or 60 mg qd** vs. oral warfarin qd (INR 2.0–3.0)	Median 2.8 yrs	Stroke or systemic embolism: 1.6% and 1.2%/yr vs. 1.5%/yr (p = 0.005 and p < 0.001 for noninferiority, respectively)	Major bleeding: 1.6% and 2.8%/yr vs. 3.4%/yr (p < 0.001 for both doses)	Death or ICH: 4.0% and 4.3%/yr vs. 4.9%/yr (p < 0.001 and p = 0.004) Fatal bleeding: 0.1% and 0.2%/yr vs. 0.4%/yr (p < 0.001 and p = 0.006) GI bleeding: 0.8% and 1.5%/yr vs. 1.2%/yr (p < 0.001 and p = 0.03)

Table 5. Bleeding Outcomes in Phase III Clinical Studies of Long-Term Therapy With Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.

* Patients enrolled in study (randomization was carried over from RE-LY); RELY-ABLE was a descriptive study with no formal primary endpoints.

** Half dose in patients with CrCl 30 to 50 ml/min, body weight ≤ 60 kg, or receiving verapamil, quinidine, or dronedarone.

ASA = acetylsalicylic acid; CHADS₂ = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack (2 points); GI = gastrointestinal; ICH = intracranial hemorrhage; RE-LY = Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy; RELY-ABLE = Long Term Multi-Center Extension of Dabigatran Treatment with Atrial Fibrillation; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

Drug	Quantitative Assays (Provides an Estimate of Anticoagulant Drug Levels)	Qualitative Assays (to Indicate Presence or Absence of Drug Effect)	Not Recommended
Direct factor Xa inhibitors (apixaban/rivaroxaban/edoxaban)	Specific, calibrated anti-factor Xa assays	Prothrombin time assay read in seconds with sensitive reagents	Insensitive prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin inhibition, or heparin-specific assays
Direct thrombin inhibitor (dabigatran)	HEMOCLLOT (Aniara, West Chester, Ohio) dilute thrombin assay	Activated partial thromboplastin time, ecarin clotting time, thrombin time	Assays that do not measure thrombin inhibition, heparin-specific assays

Table 6. Appropriateness of Assays for Monitoring the Activity of Direct Oral Anticoagulants.

References:

- Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG. Eliquis (apixaban) Summary of Product Characteristics. 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. (accessed: 10.10.2015).
- Bristol-Myers Squibb Company, Pfizer Inc. Eliquis (apixaban) Prescribing Information. 2014. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf. (accessed: 10.10.2015).
- Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. 4 (accessed: 10.10.2015).
- Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto (rivaroxaban) Prescribing Information. 2014. Available at: http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf. (accessed: 10.10.2015).
- Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa (dabigatran etexilate) Summary of Product Characteristics. 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. (accessed: 10.10.2015)
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pradaxa (dabigatran etexilate) Prescribing Information. 2014. Available at: [http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIDocAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf](http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIDocAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf). (accessed: 10.10.2015)
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093-2104.
- The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1406-1415.
- Eikelboom JW, Weitz J.I. New anticoagulants. *Circulation*. 2010; 121: 1523-1532.
- Levy J.H., Faraoni D., Spring J.L., Douketis J.D., Samama C.M. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013; 118: 1466-1474.
- Samama M.M., Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49: 761-772.
- Schulman S., Bijsterveld N.R. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev*. 2007; 21: 37-48.
- Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141: e419S-e494S.
- Bristol-Myers Squibb Canada Inc., Pfizer Canada Inc. Eliquis (apixaban) Product Monograph. 2014. Available at: http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/ELIQUIS_EN_PM.pdf. (accessed: 10.10.2015)
- Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Portman R.J. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361: 594-604.
- Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375: 807-815.
- Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2487-2498.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799-808.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368: 699-708.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806-817.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-992.
- Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699-708.
- Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2765-2775.
- Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E., et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 31-39.
- Lassen M.R., Agno W., Borris L.C., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2776-2786.
- Turpie A.G.G., Lassen M.R., Davidson B.L., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373: 1673-1680.
- Eriksson B.I., Kakkar A.K., Turpie A.G.G., et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 636-644.
- Turpie A.G.G., Lassen M.R., Eriksson B.I., et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*. 2011; 105: 444-453.
- Lassen M.R., Gent M., Kakkar A.K., et al. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94: 1573-1578.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499-2510.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287-1297.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-891.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9-19.
- Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for

- prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370: 949-956.
35. Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H., et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 721-729.
 36. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2178-2185.
 37. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1-9.
 38. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-2352.
 39. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764-772.
 40. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368: 709-718.
 41. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-1151.
 42. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013; 128: 237-243.
 43. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 257-298.
 44. Dale B., Eikelboom J.W., Weitz J.I., et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 35: 295-301.
 45. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Novel oral Factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 41-57.
 46. Bristol-Myers Squibb. Coumadin (warfarin sodium) Prescribing Information. 2011. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. (accessed: 10.10.2015)
 47. Troconiz I.F., Tillmann C., Liesenfeld K.H., Schafer H.G., Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47: 371-382.
 48. Weinz C., Schwarz T., Kubitz D., Mueck W., Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 1056-1064.
 49. Mueck W., Kubitz D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 455-466.
 50. Zhang D., He K., Raghavan N., et al. Comparative metabolism of ¹⁴C-labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 1738-1748.
 51. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 259-268.
 52. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15: 625-651.
 53. Stangier J., Stahle H., Rathgen K., Roth W., Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 1411-1419.
 54. Kubitz D., Roth A., Becka M., et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 89-98.
 55. Graff J., Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct Factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52: 243-254.
 56. Kubitz D., Becka M., Zuehlendorf M., Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46: 549-558.
 57. Stampfuss J., Kubitz D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51: 549-561.
 58. Mendell J., Tachibana M., Shi M., Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct Factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51: 687-694.
 59. Turpie A.G.G., Kreutz R., Llau J., Norrving B., Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 876-886.
 60. Lindhoff-Last E., Ansell J., Spiro T., Samama M.M. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice: when, how, and which assays. *Ann Med*. 2013; 45: 423-429.
 61. Barrett Y.C., Wang Z., Frost C., Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1263-1271.
 62. van Ryn J., Baruch L., Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med*. 2012; 125: 417-420.
 63. Stangier J., Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012; 23: 138-143.
 64. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 292-303.
 65. Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120: 2954-2962.
 66. Gogarten W., Vandermeulen E., Van Aken H., Kozek S., Llau J.V., Samama C.M.; Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 999-1015.
 67. Sié P., Samama C.M., Godier A., et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or Factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104: 669-676.
 68. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2094-2106.
 69. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J., et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126: 343-348.
 70. Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R., et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF. *Circulation*. 2014; 129: 1850-1859.
 71. Weinz C., Buethorn U., Daehler H.P., et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rats and dogs. *Xenobiotica*. 2005; 35: 891-910.
 72. Khadzhyrov D., Wagner F., Formella S., et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost.* 2013; 109: 596-605.
 73. Pragst I., Zeitler S.H., Doerr B., et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1841-1848.
 74. Godier A., Miclot A., Le Bonniec B., et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*. 2012; 116: 94-102.
 75. Lambourne M.D., Eltringham-Smith L.J., Gataiance S., Arnold D.M., Crowther M.A., Sheffield W.P. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1830-1840.

76. Perzborn E., Gruber A., Tinel H., et al. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 162-172.
77. Martin A.C., Le Bonniec B., Fischer A.M., et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 4228-4233.
78. Zhou W., Zorn M., Nawroth P., et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke.* 2013; 44: 771-778.
79. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., Meijers J.C., Buller H.R., Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124: 1573-1579.
80. Marlu R., Hodaj E., Paris A., Albaladejo P., Crackowski J.L., Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 217-224.
81. Fukuda T., Honda Y., Kamisato C., Morishima Y., Shibano T. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 253-259.
82. Körber M.K., Langer E., Ziemer S., Perzborn E., Gericke C., von Heymann C. Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an in vitro study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 735-740.
83. Khoo T.L., Weatherburn C., Kershaw G., Reddel C.J., Curnow J., Dunkley S. The use of FEIBA(R) in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35: 222-224.
84. Levi M., Moore K., Castillejos C., et al. Comparison of three- and four-factor prothrombin complex concentrates on the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1428-1436.
85. Pernod G., Albaladejo P., Godier A., et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106: 382-393.
86. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J., et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19: 446-451.
87. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., Eikelboom J., Glund S., Verhamme P., Bernstein R.A., Dubiel R., Huisman M.V., Hylek E.M., Kamphuisen P.W., Kreuzer J., Levy J.H., Sellke F.W., Stangier J., Steiner T., Wang B., Kam C.W., Weitz J.I. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373: 511-520.

About the authors:

Inna Tzoran – MD, Deputy Director, Internal Medicine C Rambam Health Care Campus. P.O. Box 9602, Haifa 31096, Israel. Tel: +(972)47772029. Fax: +(972)47772343. E-mail: i_tzoran@rambam.health.gov.il.

Benjamin Brenner – MD, Professor, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel.

Сведения об авторах:

Инна Тзоран – д.м.н., заместитель директора Центра внутренних болезней медицинского городка Рамбам. Адрес: а/я 9602, Хайфа 31096, Израиль. Тел.: +(972)47772029. Факс: +(972)47772343. E-mail: i_tzoran@rambam.health.gov.il.

Бенджамин Бреннер – проф., Отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Медицинский городок Рамбам, Хайфа, Израиль, Медицинский факультет им. Брюса Раппапорта, Технион, Хайфа, Израиль.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Воробьёв А.В.¹, Чабров А.М.², Савченко А.А.², Макацария А.Д.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

В статье рассмотрены основные препараты антикоагулянтного действия, применяемые у онкологических больных, с учетом патогенеза гиперкоагуляционного статуса у онкологических больных: пероральные антикоагулянты, препараты гепарина, селективные ингибиторы Ха-фактора. Описаны основные преимущества препаратов низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином. Дано сравнение препаратов низкомолекулярного гепарина, их дженериков и биоаналогов. Даны рекомендации по профилактике тромботических осложнений у онкологических больных. Представлен обзор возможных осложнений гепаринотерапии, а также предложены методы их профилактики.

Ключевые слова

Низкомолекулярный гепарин, пероральные антикоагулянты, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, профилактика тромбозов, ингибиторы Ха-фактора.

Статья поступила: 01.02.2016 г.; в доработанном виде: 17.02.2016 г.; принята к печати: 09.03.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воробьёв А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., Макацария А.Д. Патогенетические особенности применения антикоагулянтной терапии у онкологических больных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 26-37.

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN CANCER PATIENTS

Vorobev A.V.¹, Chabrov A.M.², Savchenko A.A.², Makatsariya A.D.¹

¹ First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

² Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

Summary

The article describes the main anticoagulant drugs used in cancer patients, taking into consideration pathogenetic aspects of hypercoagulation status in cancer patients: oral anticoagulants, heparin drugs, selective inhibitors of Xa factor. The basic advantages of low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. The comparison of low-molecular weight

heparin drugs, their generics and biosimilar drugs is surveyed. Reviewed recommendations for the prevention of thrombotic complications in cancer patients. Overviewed the possible complications of heparin therapy and methods of prevention.

Key words

Low-molecular weight heparin, oral anticoagulants, heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis prophylaxis, anti-Xa drugs.

Received: 01.02.2016; **in the revised form:** 17.02.2016; **accepted:** 09.03.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Makatsariya A.D. Antithrombotic therapy in cancer patients. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 26-37 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: alvorobev@gmail.com (Vorobev A.V.).

Преимущества применения низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином

Применение гепаринов в клинической практике имеет более чем 70-летнюю историю. Первая публикация об использовании гепарина относится к 1938 г., поэтому опыт применения препаратов этой группы чрезвычайно велик [16]. Однако до сих пор проблема выбора специфического лечения тромбофилии у раковых больных крайне актуальна, поскольку профилактика тромбофилии также будет являться и профилактикой распространения опухоли и ее метастазирования.

Известные механизмы взаимоотношения «тромбоцит – эндотелий – раковая клетка» являются результатом взаимодействия опухолевых клеток с путями регуляции коагуляции, тромбоцит-эндотелиальным взаимодействием, фибринолизом и продукцией цитокинов, то есть тромбофилия является результатом избыточного ответа организма с целью ограничить распространение опухоли. Механизмы развития гиперкоагуляции у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включают общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения) и более определенные факторы, выраженные опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами:

прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, а также проводимыми лечебными мероприятиями (химиотерапия, гормонотерапия) [3,12,14,33].

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [12,14,33]:

- нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Патогенез тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями имеет проявления на всех уровнях взаимодействия «организм – раковая опухоль». На органном уровне патогенез тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями может быть представлен в виде модификации триады Вирхова, то есть имеют значение не только молекулярные взаимодействия внутри системы гемостаза, но и в целом опухоль как орган вносит значительный вклад в нару-

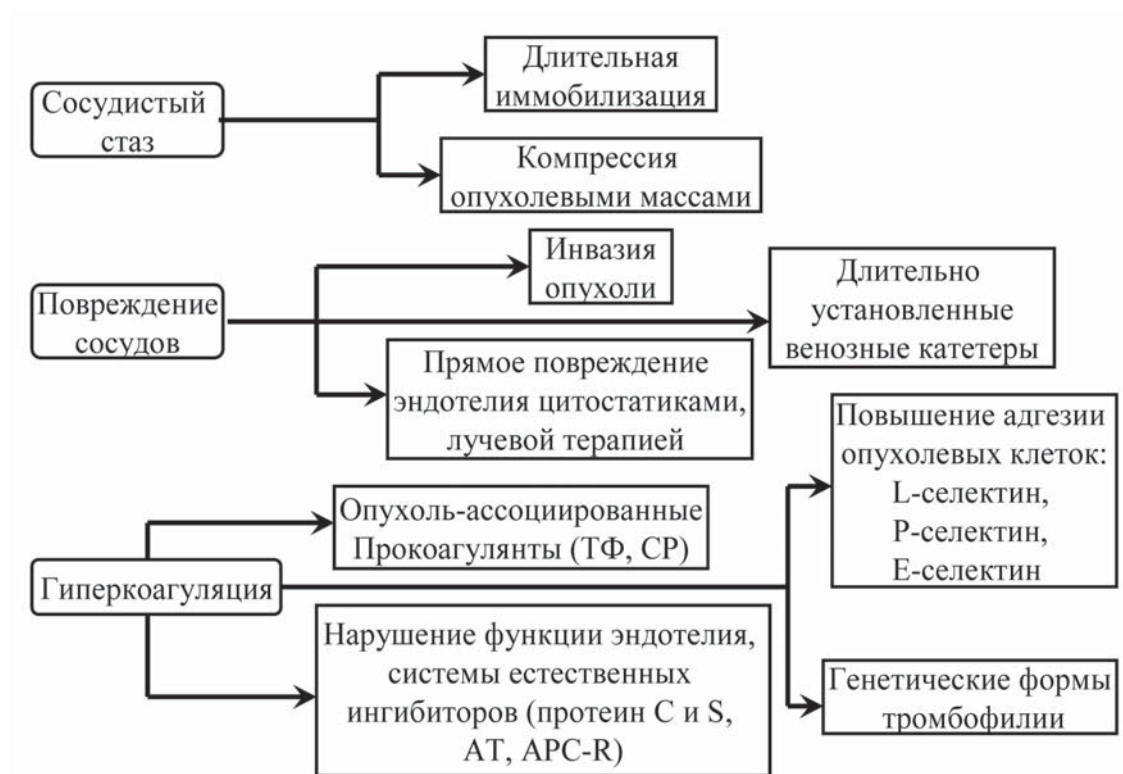


Рисунок 1. Патогенез тромбофилии у онкологических больных – модификация триады Вирхова.

шение функционирования системы свертывания крови. На рисунке 1 представлена принципиальная схема патогенеза тромбофилии у онкологических больных в модификации триады Вирхова [9].

На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это влияние направлено именно на активацию системы гемостаза.

Наиболее эффективными средствами, позволяющими управляемо контролировать систему гемостаза у онкологических больных, являются гепарины, и, в особенности, низкомолекулярные фракции [33].

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НФГ – способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что по сравнению с анти-АТ-III-активностью связано преимущественно с воздействием на фактор Ха и ингибцией внешнего пути свертывания. Эффекты нефракционированного гепарина (НФГ) развиваются посредством антитромбинового и анти-Ха-действия. Из-за гетерогенности своей структуры НФГ связывается с множеством белков, в т.ч. и гликопротеинов, на поверхности ряда клеток. Также НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (PF4), что может привести к возникновению гепарин-обусловленной тромбоцитопении аутоиммунного генеза (НТ, ГИТ) [24]. Кроме того, антитромбиновый эффект НФГ реализуется через АТ III, что ведет к его истощению при применении больших доз или длительном применении гепа-

рина. В отличие от НФГ, низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают преимущественно анти-Ха-активностью. А также НМГ обладает способностью увеличивать эндотелиальное высвобождение t-РА и активировать TFPI, что обуславливает его большую эффективность в меньших дозах по сравнению с НФГ [33].

Основные антикоагулянтные эффекты НМГ, так же как и нефракционированного гепарина, опосредуются антитромбином III и кофактором II гепарина, которые, в свою очередь, относятся к физиологическим ингибиторам сериновых протеаз свертывающей системы. Основные различия в механизмах действия этих препаратов заключаются в том, что нефракционированный гепарин является ингибитором преимущественно IIa, IXa и XIa факторов свертывания, а НМГ – факторов Ха, XIIa и калликреина [4,16].

С учетом широкого применения в клинической практике требуется постоянный контроль над дозой и действием этих препаратов. В настоящее время разработаны достаточно надежные методы такого контроля с использованием общих коагуляционных параметров: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), определение анти-Ха-активности, а также учет динамики маркеров тромбинемии по определению содержания в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов [7].

Одно из первых исследований Р. Prandoni и соавт. показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно мень-

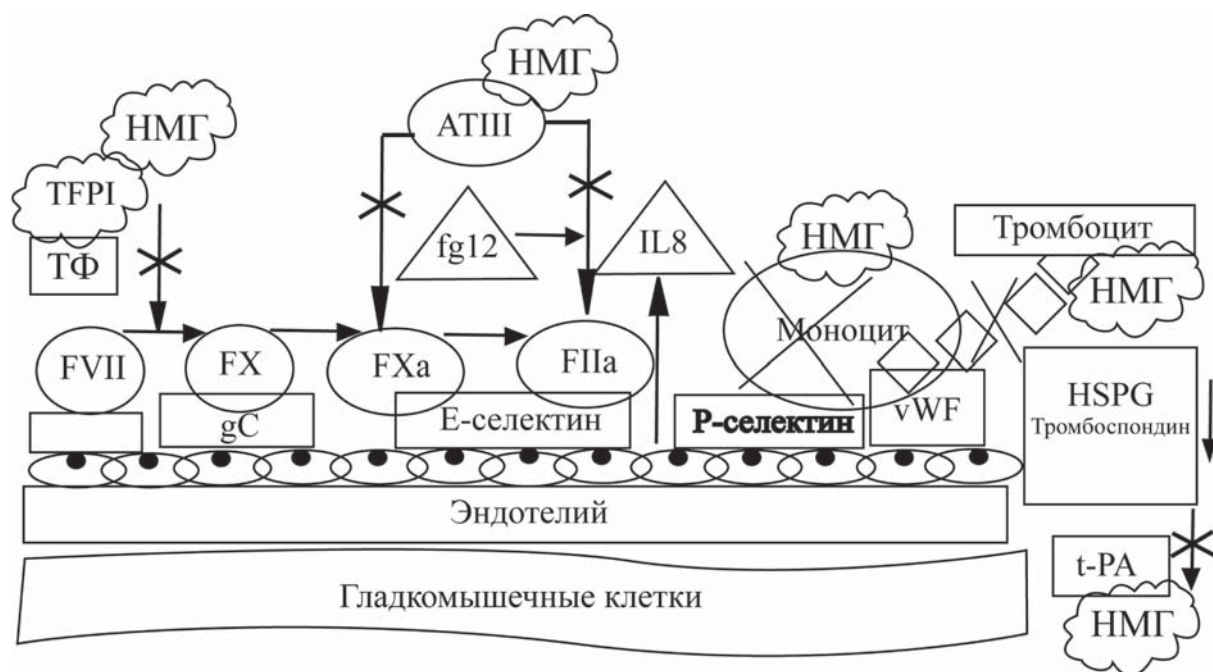


Рисунок 2. Механизм действия низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

шей 3-месячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7 против 33,3%) [28].

Важнейшим преимуществом НМГ является более предсказуемый антикоагуляционный эффект, что связано с большей биодоступностью, а также преимущественным влиянием на внешний путь свертывания. Однако различные препараты НМГ неодинаково влияют на систему гемостаза и, строго говоря, не являются полными аналогами.

НМГ гораздо лучше всасываются при подкожном введении, меньше связываются с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4. Все это делает эффект НМГ более длительным и предсказуемым, позволяя вводить их подкожно 1-2 раза в сутки. В настоящее время полагают, что при выборе дозы НМГ в большинстве случаев следует ориентироваться только на вес больного (дополнительное положительное влияние на эффективность лечения широкого внедрения в клиническую практику определения дозы НМГ по уровню активности против фактора свертывания Ха представляется незначительным). Кроме того, в сравнении с НФГ НМГ обладают комплексной антикоагулянтной активностью (блокада каскада коагуляции на более ранних этапах, угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда, увеличение высвобождения ингибитора пути тканевого фактора), что позволяет надеяться на их более высокую эффективность.

Противопоказаниями для применения НМГ и НФГ являются:

- аллергия и индивидуальная непереносимость;
- геморрагический диатез;

- содержание тромбоцитов в крови $<100 \times 10^9/\text{л}$;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) в анамнезе;
- острые язвы желудка и кишечника;
- продолжающееся тяжелое кровотечение;
- недавнее внутримозговое кровоизлияние;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжелое заболевание печени (в т.ч. варикозное расширение вен пищевода);
- острый бактериальный эндокардит.

Основные побочные эффекты гепарина: кровотечения, аллергические реакции, местная реакция в местах введения (раздражение, боль, гематома), тромбоцитопения (в т.ч. иммунная с рецидивирующими тромбоцитами), остеопороз (при длительном применении), редко – повышение активности печеночных ферментов (обычно бессимптомное, при продолжении лечения показатели могут нормализоваться). По сравнению с НФГ при использовании НМГ реже возникают иммунная тромбоцитопения и остеопороз.

Особенности применения различных препаратов низкомолекулярного гепарина

С химической точки зрения, все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозаминогликанов, включающих остатки D-гликозамина и урониновой (гликуроновой или идуриновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 5 до 30 кД, и большая их часть – молекулы с массой более 15 кД. НМГ – это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных

молекул с получением цепей с массой около 5000 Д. Препараты несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ одинаково активно блокируют и фактор Ха и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха.

Уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной дозы клиренсу. Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания.

Фракционирование НФГ посредством химической или ферментативной деполимеризации позволяет получать фракции с более короткой длиной полисахаридных цепей и, соответственно, более низкой моле-

кулярной массой. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4000 до 7000 дальтон [31].

Фракции ниже критической длины (молекулярная масса <5400 дальтон) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (анти-Ха-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (анти-Ха), так и в отношении IIa (анти-IIa) активированных факторов, как это имеет место у НФГ. Фракции с молекулярной массой ниже критической имеют значительно более продолжительный период полувыведения и большую биодоступность после подкожного введения, чем фракции с молекулярной массой выше критической [18]. Основные характеристики препаратов гепаринового ряда представлены в таблице 1.

Название препарата	Молекулярная масса (Da)	Анти-Ха-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Анти-IIa-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Соотношение Анти-Ха/Анти-IIa-активности
Эноксапарин натрия	3500-5500	102,8	24,9	4,1
Надропарин кальция	3600-5000	103,6	29,9	3,5
Бемипарин натрия	3600-6000	80-110	5-10	8,0
Ревипарин натрия	4500-5000	127	36	3,5
Дальтепарин натрия	5600-6400	167,2	64,2	2,4
Тинзапарин натрия	5600-7500	99,6	53,7	1,9
Цетропарин натрия	6000-6700	106,4	44,7	2,4
Нефракционированный гепарин	5000-30000	193	193	1,0

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных препаратов гепаринового ряда.

НМГ сохраняют анти-Ха-активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa. Соотношение анти-Ха:анти-IIa-активности для НФГ около 1:1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2:1-5:1.

Несмотря на появление в последние годы новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасакхариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения тромбофилии.

Эноксапарин, обладающий одним из самых высоких соотношением анти-Ха/анти-IIa-активностей, в наибольшей степени способен ингибировать каскад свертывания крови на стадии, предшествующей тромбинообразованию, что теоретически может усиливать его клиническую эффективность по сравнению с дальтепарином и фраксипарином.

Каждый НМГ характеризуется специфическим антитромботическим и геморрагическим профилем. Бемипарин увеличивает кровопотерю в меньшей

степени, чем эноксапарин в той же дозе. Бемипарин проявляет минимальную анти-IIa-активность в дозах более 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как АЧТВ, ТВ и ПВ.

В исследованиях по изучению влияния применения гепарина как нефракционированного, так и низкомолекулярного, на выживаемость онкологических больных, на фоне применения препарата вторичный тромбоз развивался в 10-15%. В 90-х гг. был проведен ряд исследований по сравнению результатов применения НМГ и НГ у онкологических больных, в каждом из них было показано преимущество НМГ, однако эти исследования охватывали небольшой промежуток времени и имели небольшую выборку. В таблице 2 представлены результаты этих экспериментов.

Низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения и тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастази-

Автор	Год проведения	Летальность при онкологических заболеваниях			
		НГ		НМГ	
Green	1992	21/67	31%	7/62	11%
Siragusa	1995	23/81	28%	10/74	14%
Hettiarachchi	1999	71/323	22%	47/306	15%
Gould	1999	38/147	26%	22/132	17%

Таблица 2. Влияние гепарина на выживаемость онкологических больных.

рования. При этом НМГ прост в применении, не требуют постоянного лабораторного контроля, более безопасен по сравнению с препаратами других групп.

Профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная, и, прежде всего, зависит от причины, повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при злокачественных новообразованиях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

Благодаря особенностям фракционирования бемипарина натрия имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2-6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин обладает наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-IIa активность, то есть активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80-110 МЕ/мг, а анти-IIa-активность – 5-10 МЕ/мг, то есть соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности составляет примерно 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%.

Пероральные антикоагулянты

Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире благодаря, в первую очередь, большей по сравнению с другими антагонистами витамина К предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. Хотя варфарин остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбозмболий у пациентов с разнообразной патологией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом. К основным недостаткам в первую очередь отно-

сятся необходимость постоянного контроля, что связано с трудностями подбора адекватной дозы препарата, и осложнения терапии, в частности, кровотечения, которые могут оказаться и фатальными. Несмотря на то, что в настоящее время появилась возможность более точного контроля варфаринотерапии с помощью международного нормализованного отношения (МНО), что позволило снизить частоту геморрагических осложнений, тем не менее, в некоторых группах пациентов по-прежнему риск геморрагических осложнений остается высоким: прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями, что особенно актуально для онкологических больных. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов [15].

Однако было отмечено, что у части пациентов тяжелые кровотечения возникают при терапевтических значениях МНО. Обнаружено, что у некоторых пациентов при терапии варфарином уровень фактора IX падает до 1-3% от нормы, тогда как концентрация других витамин-К-зависимых факторов свертывания сохраняется на уровне 30-40% от нормы. При этом такое значительное снижение уровня фактора IX не оказывает влияния на протромбиновое время. Этот феномен был назван селективной повышенной чувствительностью фактора IX к кумаринам. Генетические исследования показали, что ответственными за этот феномен являются две мутации в кодирующей области пропептида, которая ответственна за взаимодействие с карбоксилазой. Карбоксилирование является необходимой реакцией для образования активной формы факторов коагуляционного каскада и катализируется под влиянием витамина К. При наличии описанных мутаций в условиях снижения концентрации восстановленного витамина К под влиянием варфарина наблюдается практически полное нарушение взаимодействия предшественника фактора IX с карбоксилазой. Частота этих мутаций в популяции в среднем составляет 1,5%.

Перспективы применения селективных ингибиторов Ха-фактора

Перспективы использования селективных ингибиторов Ха-фактора на данный момент неоднозначны,

так как эти препараты являются относительно новой группой антикоагулянтов. Их представителями, доступным для клинического использования, являются: Эликвис® (Eliquis) – аrixaban, ариксатра (arixtra) – fondaparinux sodium и Ксарелто® (Xarelto) – rivaroxaban. По химической структуре они представляют собой синтетический пентасахарид, избирательно блокирующий Ха-фактор свертывания крови и таким образом предотвращающий образование тромбина.

Фондапаринукс был изучен в крупном рандомизированном исследовании III фазы OASIS – 5/Michelangelo. В исследовании сравнивались эффективность и безопасность терапии фондапаринуксом (2,5 мг подкожно 1 раз в сут. в течение 8 дней или до выписки из стационара) и эноксапарином (1 мг/кг 2 раза в сут. в течение 2-8 дней). К 9-му дню наблюдения клиническая эффективность оказалась практически одинаковой в группах фондапаринукса и эноксапарина. При этом у пациентов, получавших фондапаринукс, частота кровотечений как серьезных, так и незначительных, была ниже (соответственно 2,2% против 4,1%; $p < 0,001$ и 1,1% против 3,2%; $p < 0,001$). При анализе исходов за 180 дней наблюдения фондапаринукс имел преимущество перед эноксапарином по частоте смертей (5,8%/6,5%; $p = 0,05$), инсультов (1,3%/1,7%; $p = 0,04$). Существенной проблемой при использовании фондапаринукса оказалось развитие тромбоза катетеров и связанное с ним увеличение риска инфаркта миокарда и инсульта. Частота тромбоза катетеров у больных, получавших фондапаринукс с НФГ, была достоверно выше, чем у больных, получавших монотерапию эноксапарином или комбинацию эноксапарина с НФГ (соответственно 0,9%; 0,4% и 0,2%; $p = 0,001$). По мнению исследователей, более частое возникновение этого осложнения в группе фондапаринукса могло быть обусловлено селективным действием препарата только в отношении Ха-фактора и отсутствием ингибирования уже образовавшегося тромбина. Таким образом, фондапаринукс следует использовать в качестве антикоагулянта у больных с высоким риском кровотечений, а также и у тех, которым не предполагается выполнение катетеризации в ближайшее время.

В данный момент есть только одно исследование фондапаринукса при стандартных абдоминальных вмешательствах у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, где препаратом сравнения был дальтепарин [34]. В нем 2048 пациентов были рандомизированы на группы лечения фондапаринуксом (2,5 мг один раз в сутки) или дальтепарином (5000 ЕД один раз в сутки). К 10-му дню наблюдения частота тромботических осложнений (все ТГВ+ТЭЛА) составила 4,6% в группе фондапаринукса против 6,1% в группе дальтепарина (относительный риск 0,73; 95% ДИ 0,52-1,09; $p = 0,14$). При этом частота больших кровотечений была недостоверно меньше в группе дальтепарина (2,4 против 3,4%; $p = 0,12$). Таким образом, не были продемонстрированы какие-либо значимые преимущества фондапаринукса.

ринукса. При этом 5000 ЕД надропарина в несколько раз дешевле 2,5 мг фондапаринукса.

Другими представителем данной группы лекарственных средств является аликсабан (торговое название ЭЛИКВИС®) и ривароксабан (Ксарелто). Данные препараты проявили высокую эффективность в клинических испытаниях по профилактике инсульта и снижения смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, что послужило поводом для проведения дополнительных исследований среди онкологических больных [26].

Аликсабан является высокоселективным ингибитором фактора свертывания крови Ха. Фармацевтические компании «Bristol-Myers Squibb Co.» и «Pfizer Inc.» опубликовали в издании «The New England Journal of Medicine» результаты клинических исследований AVERROES и ARISTOTLE препарата аликсабан. Исследования были проведены в 36 странах при участии исследовательского института здравоохранения (Population Health Research Institute) при университете Мак-Мастера (McMaster University, Канада) и организации «Hamilton Health Sciences» (Гамильтон, Канада). Согласно данным, полученным в ходе исследования, у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым противопоказана терапия антагонистами витамина К, в частности варфарином, аликсабан показал статистически достоверное снижение риска развития инсульта или системной эмболии по сравнению с ацетилсалициловой кислотой без значительного повышения вероятности кровотечений, в т.ч. внутричерепного или кровотечения со смертельным исходом. Кроме того, не наблюдалось существенных отличий по риску геморрагического инсульта для аликсабана и ацетилсалициловой кислоты. Также аликсабан продемонстрировал лучшие результаты по сравнению с ацетилсалициловой кислотой при оценке эффективности снижения риска инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий [13].

Ривароксабан (Ксарелто) – пероральный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания крови – показал в четырех масштабных клинических рандомизированных исследованиях в рамках программы RECORD превосходящую эффективность по сравнению с эноксапарином в качестве средства профилактики ВТЭО при схожей безопасности [28].

Эффективность и безопасность ривароксабана также изучалась в наблюдательном исследовании XAMOS (Xarelto in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective Major Orthopaedic Surgery of hip or knee), которое проводилось в 250 медицинских центрах 37 стран с включением 17 701 пациентов. Это было открытое неинтервенционное наблюдательное исследование, в котором сравнивались ривароксабан и стандартные препараты, используемые для профилактики тромбоэмболических осложнений (НМГ, фондапаринукс, антагонисты витамина К). Оценка эффективности и безопасности препаратов проводилась при выписке пациента из

стационара, через 1 неделю после отмены препарата и через 3 месяца после операции и включала в себя регистрацию всех случаев нежелательных явлений, кровотечений, симптоматических тромбоэмболических осложнений и летальность от любых причин в этот период. В группе сравнения подавляющее большинство пациентов (81,7%) с целью профилактики ВТЭО получали НМГ, 7,9% – фондапаринукс, 5,5 – дабигатран, 4,9% – другие антикоагулянты. Группы были сравнимы по демографическим параметрам, типу перенесенных вмешательств и наличию сопутствующих заболеваний.

По результатам исследования XAMOS, препарат ривароксабан по сравнению со стандартной терапией приводил к значительно меньшей частоте всех тромботических событий (0,89% и 1,35% соответственно) и венозных тромбоэмболических осложнений с клиническими симптомами (0,65 и 1,02% соответственно), а также меньшей частоте развития тромбоцитопении при сходной общей частоте кровотечений.

Селективные ингибиторы II-фактора

К другим перспективным представителям антикоагулянтов относятся селективные ингибиторы тромбина. Их механизм действия представлен обратимым или необратимым ингибированием тромбина и, как следствие, тромбин-индуцированной активацией и агрегацией тромбоцитов. В противоположность гепарину антитромботическое действие прямых ингибиторов тромбина не зависит от присутствия в плазме крови антитромбина III; они не связываются с протеинами плазмы, предотвращают индуцированную тромбином активацию тромбоцитов, эффективно инактивируют тромбин, связанный с фибриновым тромбом, то есть оказывают более избирательное действие на тромбообразование [27].

Класс прямых ингибиторов тромбина представлен следующими препаратами: аргатробан, иногатран, эфегатран, ксимелагатран.

В 2014 г. было опубликовано исследование, в ходе которого сравнивалось влияние селективных ингибиторов тромбина и препаратов антагонистов витамина K у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с целью профилактики системной эмболии. Первая группа получала дабигатран 110 мг два раза в день и 150 мг дважды в день; AZD0837 300 мг один раз в день, ксимелагатран 36 мг дважды в день, которые сравнивались с АВК варфарином. Общий риск смещения и статистической неоднородности исследований были низкими.

В результате исследования авторы пришли к неоднозначным выводам: шансы сосудистой смерти существенно не различались между всеми прямыми ингибиторами тромбина и варфарина (отношение шансов (ОШ) 0,94, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,85 до 1,05). Анализ чувствительности по дозе дабигатрана на снижение ишемических событий и сосудистой смертности показал, что дабигатран

150 мг дважды в день превосходил варфарин, хотя оценка эффекта была на границе статистической значимости (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75 до 0,99). Частота тяжелых кровотечений, в т.ч. геморрагических инсультов, была ниже с селективными ингибиторами тромбина (ОР 0,87, 95% ДИ 0,78 до 0,97). Неблагоприятные события, которые привели к прекращению лечения, достоверно чаще встречались с селективными ингибиторами тромбина (ОР 2,18, 95% ДИ 1,82 до 2,61). Смертность была одинаковой, как у селективных ингибиторов тромбина и варфарина (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83 до 1,01).

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать вывод о том, что группа селективных ингибиторов тромбина обладает не меньшим эффектом по сравнению с АВК, а также имеет определенный плюс в виде снижения риска развития тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов. Однако, так как общая смертность в обеих группах была одинакова, мы не можем говорить о существенной разнице в развитии риска системной эмболии [11].

В другом рандомизированном исследовании оценивали действие ксимелагатрана по сравнению с эноксапарином в послеоперационном периоде. В группе пациентов, получавших мелагатран/ксимелагатран, общий уровень ВТЭО был достоверно ниже, чем в группе НМГ (эноксапарина) – 20,3 против 26,6% (снижение относительного риска на 24%), а уровень «тяжелых» ВТЭО – 2,3 против 6,3% (снижение относительного риска на 63%). Статистически достоверных различий по числу кровотечений, требующих проведения повторных операций, выявлено не было [25].

Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов [26] представлены в таблице 3.

Клинические рекомендации по применению НМГ у онкологических больных

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). Предложено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза, без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию, и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма.

Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация системы гемостаза в условиях оперативного вмешательства обусловлена: 1) травмой

	АВК	НМГ	Прямые ингибиторы тромбина
Достоинства	Пероральное применение. Обширные клинические испытания. Возможность контролировать антикоагулянтную активность. Наличие антидота. Возможность применения при почечной недостаточности.	Быстрое наступление терапевтического эффекта. Мало взаимодействий с другими препаратами. Обширные клинические испытания. Возможность контролировать антикоагулянтную активность. Не требуется постоянный лабораторный контроль.	Пероральное применение. Быстрое наступление терапевтического эффекта. Мало лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Отсутствие нужды в лабораторном контроле.
Недостатки	Отсутствие моментального эффекта. Множество взаимодействий с другими лекарствами и пищевыми продуктами. Тяжелый подбор индивидуальной дозы. Узкое терапевтическое окно. Требуется частый лабораторный контроль.	Парентеральное введение. Отсутствие антидота. Не рекомендуется при почечной недостаточности. Требуется строгое наблюдение применения.	Небольшое количество клинических испытаний. Отсутствие антидота. Требуется осторожность применения при почечной недостаточности. Требуется строгое наблюдение применения.

Таблица 3. Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов.

(нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркозом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Согласно всем современным рекомендациям и гайдлайнам [5,6,20] в периоперативном периоде профилактика НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ – 3400 анти-Ха МЕ, НФГ – 5000 МЕ 3 раза в сут., продолжительность профилактики не менее месяца после оперативного вмешательства.

У пациентов с тромботическими осложнениями рекомендована более длительная профилактика: для продолжения профилактики рекомендуется назначение Варфарина под контролем МНО в течение 3-6 мес. Однако большинство исследователей считают, что применение НМГ в течение 3-6 мес. в дозе 60-75% от первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина. Рекомендуемые схемы профилактики и лечения ВТЭ представлены в таблице 4.

При профилактическом применении целевой уровень анти-Ха активности составляет 0,1-0,5 МЕ/мл; при применении более высоких доз в лечебных целях – 0,6-1,0 МЕ/мл (при применении один раз в день) или

1,0-2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в день). Анти-Ха-активность определяется через 4 ч после инъекции НМГ.

Минимальная доза гепарина – 5000 ЕД подкожно 2 раза в сут., средняя доза – 5000 ЕД 3 раза в сут. При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5-2,5 и соответствовать уровню анти-Ха-активности 0,35-0,7 ЕД/мл.

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ и НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре.

Однако в большинстве руководств не рекомендуется проведение рутинной профилактики у онкологических больных, проходящих курсы адъювантной или послеоперационной химиотерапии амбулаторно [32]. Мы считаем, что такие рекомендации нуждаются в пересмотре, поскольку применяемые агрессивные методы лечения опухолей оказывают разнообразное влияние на систему гемостаза. В частности, использование лучевых методов лечения способствует значительному усилению агрегационной способности тромбоцитов и изменению их чувствительности к простаглицлину, что

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сут.	40 мг 2 раза в сут.	1 мг/кг 2 раза в сут. или 1,5 мг/кг 1 раз в сут.
Далтепарин	5 000 ЕД 1 раз в сут.	5 000 ЕД 2 раза в сут.	200 ЕД/кг 1 раз в сут. или 100 ЕД/кг 2 раза в сут. (максимум 180 мг в сут.)
Надропарин	0,3 мл 1 раз в сут.	40-60 ЕД/кг в сут.	200 ЕД/кг в сут. При весе менее 50 кг – 4100 ЕД; 50-70 кг – 6150 ЕД, более 70 кг – 9200 ЕД 2 раза в сут. (максимум 17 000 ЕД в сут.)
Тинзапарин	3500 ЕД в сут.	50-75 ЕД/кг в сут.	175 ЕД/кг 1 раз в сут. (максимум 18 000 ЕД в сут.)
Ревипарин	1750 ЕД в сут.	4200 ЕД 2 раза в сут.	45-69 кг – 4200 ЕД. Более 60 кг – 6300 ЕД 2 раза в сут.

Таблица 4. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

можно объяснить поражением сосудов радиацией и активацией коагуляционного гемостаза. Хотя большинство исследователей в настоящее время обнаруживают, что химиотерапия повышает риск тромбозомболических осложнений, единого мнения о механизмах протромбогенного действия химиотерапии до сих пор нет. Вероятно, это связано как с существованием различных режимов химиотерапии, так и эффектами различных препаратов, входящих в курсы полихимиотерапии, а также исходного состояния системы гемостаза [2].

Препараты для химиотерапии могут напрямую взаимодействовать с клетками крови и эндотелием, что может вызывать гемостазиологический дисбаланс. Наряду с супрессией естественных антикоагулянтов отмечается и супрессия фибринолиза. Характерной особенностью тромбоцитарного звена является повышение ристомин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это косвенно может свидетельствовать об эндотелиальном повреждении и экспрессии фактора Виллебранда на эндотелии. Безусловно, позитивным является циторедуктивный эффект, уменьшающий поступление в кровоток тканевых тромбопластических субстанций, однако ятрогенный

эффект химиотерапевтических препаратов заключается в дальнейшем повреждении эндотелия, в результате цитотоксического эффекта, что способствует снижению естественных противотромботических свойств эндотелия.

Также дискуссионным является вопрос профилактического применения гепаринов у пациентов с длительно установленными венозными катетерами, как периферическими, так и центральными.

Безусловно, любая терапия, особенно антикоагулянтная, требует учета конкретной клинической ситуации и обязательного учета возможных противопоказаний. Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии профессора Перлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбгеморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов». Эффективность препарата в руках знающего специалиста приносит необычайно положительные результаты; в руках же специалиста, не владеющего достаточными знаниями, применение антикоагулянтов может представлять дополнительную опасность для жизни пациентов.

Литература:

1. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2008; 2 (7): 18-25.
2. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Чабров А.М. Значение оценки маркеров тромбофилии при проведении химио- и лучевой терапии у онкологических больных. Материалы Российского Медицинского форума – 2006 «Фундаментальная наука и практика», 18-20 октября 2006 г.
3. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. М. 2008; 650 с.
4. Макацария А.Д. и соавт. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под редакцией А.Д. Макацария. М. 2011.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М. 2010.
6. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования). Пособие для врачей. Обнинск. 2008; 42 стр.
7. Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., Воробьев П.А., Баркаган З.С., Ходоренко С.А., Котовщикова Е.Ф., Момот А.П., Буевич Е.И. Контролируемая антитромботическая профилактика онкотромбозов: клинко-экономический анализ. Сибирский онкологический журнал. 2008; 3: 74-76
8. Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D., Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D., Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc., Michael J. Kovacs, M.D., Michael Gent. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 146-153.
9. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. Oncogene. 2003; 22: 6524-36.
10. David Bergqvist, Giancarlo Agnelli, Alexander T. Cohen, Amiram Eldor, Paul E. Nilsson, Anne Le Moigne-Amrani, Flavia Dietrich-Neto F. ENOXACAN II Investigators. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. N Engl J Med. 2002; 346: 975-980.
11. Drugs. Establishing Active Ingredient Sameness for Generic Enoxaparin Sodium, a Low Molecular Weight Heparin. 2010 July 28.
12. Donati M.B., A. Falanga: Patogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. Acta Haematol. 2001; 106: 18-24.
13. EMEA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/BMWP/11826407enfin.pdf. 2010 July 29.
14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. Thromb and cancer. 2004; 30: 11-23.
15. FDA News Release. fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm. Дата обращения: 23.07.2015.
16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: 807-18.
17. Gray E., Rigby P., Behr-Gross M.E. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay – European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation. Pharmeuropa Bio. 2004; 1: 59-76.
18. Guerrini M., Guglieri S., Naggi A., Sasisekharan R., Torri G. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. Semin Thromb Hemost. 2007; 33: 478-87.
19. Harenberg J., Kakkar A., Bergqvist D. et al. On behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. J ThrombHaemost. 2009; 7 (7): 1222-1225.
20. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al: Heparin and lowmolecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest. 2001; 119: Suppl. 1: 64-94.
21. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). J. Clin. Oncol. 2004; 22 (10): 1944-1948.
22. Kalodiki E., Leon W. SASAT and Task Force on Generic LMWHs. SASAT (South Asian Society on Atherosclerosis and Thrombosis) proposal for regulatory guidelines for generic low

- molecular weight heparins (LMWHs). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15 (1): 8-11.
23. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2130-2135.
 24. Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 2273-2274.
 25. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (15): 1729-1735.
 26. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient.
 27. New Anticoagulants: Anti IIa vs Anti Xa-Is One Better? Kenneth A. Bauer MD. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* February 2006; 21 (1): 67-72.
 28. North American Thrombosis Forum Official Policy Statement regarding the protection of patient safety and patient rights on the matter of follow-on biologics. natfonline.org/NATFbiologiesstatement.php. Дата обращения: 26.07.2010.
 29. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484-3488.
 30. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism.
 31. *Lancet Oncol.* 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
 32. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (16): 1128-1133.
 33. Samama M.M., Gerotziatas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 31-6.
 34. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3415-20.
 35. van Dongen C.J., Mac Gillavry M.R., Prins M.H. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3. Art. № CD003074.
 36. WHO 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). who.int/biologicals/areas/biological_thcrapeutic/BIOTherapeuticTUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010_WI. Дата обращения: 18.08.2015.
 37. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2003; 29: 239-46.
- ## References:
1. Vorobev A.V. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii.* 2008; 2 (7): 18-25.
 2. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Chabrov A.M. Value assessment of thrombophilia markers during chemotherapy and radiation therapy in cancer patients. Materials of the Russian Medical Forum – 2006 "Fundamental science and practice", 18-20 October 2006 [*Znachenie otsenki markerov trombofilii pri provedenii khimio- i luchevoy terapii u onkologicheskikh bol'nykh. Materialy Rossiiskogo Meditsinskogo Foruma – 2006 «Fundamental' naya nauka i praktika», 18-20 oktyabrya 2006 g (in Russian)*].
 3. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Bitsadze V.O. Malignancies, thrombophilia, thrombosis [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya, trombofiliya, trombozy (in Russian)*]. Moscow. 2008; 650 s.
 4. Makatsariya A.D. et al. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. Guidelines for doctors under the editorship of AD Makatsariya [*Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Rukovodstvo dlya vrachei pod redaktsiei A.D. Makatsariya (in Russian)*]. Moscow. 2011.
 5. The Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. Association of Phlebology Russia, Russian Society of Surgeons [*Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. Assotsiatsiya flebologov Rossii, Vserossiiskoe obshchestvo khirurgov (in Russian)*]. Moscow. 2010.
 6. Tsyb A.F., Sushkevich G.N., Baluda M.V., Vorob'ev A.V., Chabrov A.M. Principles of prevention of thrombotic complications in patients with cancer (solid tumors). Manual for physicians [*Printsipy profilaktiki tromboticheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh (solidnyye obrazovaniya). Posobie dlya vrachei (in Russian)*]. Obninsk. 2008; 42 s.
 7. Shilova A.N., Lazarev A.F., Vorob'ev P.A., Barkagan Z.S., Khodorenko S.A., Kotovshchikova E.F., Momot A.P., Buevich E.I. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2008; 3: 74-76.
 8. Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D., Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D., Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc., Michael J. Kovacs, M.D., Michael Gent. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146-153.
 9. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene.* 2003; 22: 6524-36.
 10. David Bergqvist, Giancarlo Agnelli, Alexander T. Cohen, Amiram Eldor, Paul E. Nilsson, Anne Le Moigne-Amrani, Flavia Dietrich-Neto F. ENOXACAN II Investigators. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 975-980.
 11. Drugs. Establishing Active Ingredient Sameness for Generic Enoxaparin Sodium, a Low Molecular Weight Heparin. 2010 July 28.
 12. Donati M.B., A. Falanga: Patogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol.* 2001; 106: 18-24.
 13. EMEA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/BMWP/11826407enfin.pdf. 2010 July 29.
 14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer.* 2004; 30: 11-23.
 15. FDA News Release. fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm. Accessed: 23.07.2015.
 16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecularweight heparin. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 807-18.
 17. Gray E., Rigsby P., Behr-Gross M.E. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay – European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio.* 2004; 1: 59-76.
 18. Guerrini M., Guglieri S., Naggi A., Sasisekharan R., Torri G. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33: 478-87.
 19. Harenberg J., Kakkar A., Bergqvist D. et al. On behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (7): 1222-1225.
 20. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al: Heparin and lowmolecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001; 119: Suppl. 1: 64-94.
 21. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (10): 1944-1948.
 22. Kalodiki E., Leon W. SASAT and Task Force on Generic LMWHs. SASAT (South Asian Society on Atherosclerosis and Thrombosis) proposal for regulatory guidelines for generic low molecular weight heparins (LMWHs). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15 (1): 8-11.
 23. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2130-2135.

24. Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 2273-2274.
25. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (15): 1729-1735.
26. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient.
27. New Anticoagulants: Anti IIa vs Anti Xa-Is One Better? Kenneth A. Bauer MD. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* February 2006; 21 (1): 67-72.
28. North American Thrombosis Forum Official Policy Statement regarding the protection of patient safety and patient rights on the matter of follow-on biologics. natfbiologicsstatement.php. Accessed: 26.07.2010.
29. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484-3488.
30. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism.
31. *Lancet Oncol.* 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
32. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (16): 1128-1133.
33. Samama M.M., Gerotziakas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 31-6.
34. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3415-20.
35. van Dongen C.J., Mac Gillavry M.R., Prins M.H. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3. Art. № CD003074.
36. WHO 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). who.int/biologicals/areas/biological_thcrapeutic/BIOETHERAPETUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010_WI. Accessed: 18.08.2015.
37. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2003; 29: 239-46.

Сведения об авторах:

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Чабров Андрей Михайлович – к.м.н., заведующий гинекологическим отделением Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033.

Савченко Александр Анатольевич – к.м.н., врач гинекологического отделения Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033. Тел.: +7(495)3616255.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Vorobev Alexander Viktorovitch – MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoy Val, 62, p. 1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Chabrov Andrey Mikhailovitch – MD, Ph.D., head of gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033.

Savchenko Aleksandr Anatolevich – Ph.D., gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

ФОЛАТДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПРОБЛЕМА ИХ КОРРЕКЦИИ

Бицадзе В.О., Самбунова Н.В., Макасария Н.А., Мищенко А.Л.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

В статье рассматриваются причины фолатдефицитных состояний и их роль в развитии осложненного течения беременности и врожденных пороков развития плода. Описаны биологические функции фолатов в организме, их роль в нарушении обмена метионина и гипергомоцистеинемии, как одна из причин пороков развития плода и осложнений беременности при фолатдефицитных состояниях. Обсуждается роль генетической мутации MTHFR, как причины гипергомоцистеинемии при дефиците фолатов, и принципы коррекции фолатдефицитных состояний.

Ключевые слова

Фолаты, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, беременность, дефекты нервной трубки плода, невынашивание беременности.

Статья поступила: 12.01.2016 г.; в доработанном виде: 02.02.2016 г.; принята к печати: 25.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бицадзе В.О., Самбунова Н.В., Макасария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 38-48.

FOLATE DEFICIENCY IN OBSTETRICS AND THE PROBLEM OF ITS CORRECTION

Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The article considers the reasons and the role of the folate deficiency in development of the complicated pregnancy and congenital malformations. The biological functions of folate in an organism are described, as well as the role of folate in an exchange of methionine and a hyperhomocysteinemia as one of the reasons of malformations and complications of pregnancy. The role of a genetic mutation of MTHFR as the hyperhomocysteinemia reasons at patients with deficiency of folate and the treatment of the state of the deficiency of folate are discussed.

Key words

Folic acid, hyperhomocysteinemia, spina bifida, pregnancy, miscarriage.

Received: 12.01.2016; in the revised form: 02.02.2016; accepted: 25.02.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 38-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Bitsadze V.O.).

Проблема коррекции фолатдефицитных состояний продолжает сохранять свою актуальность. Фолиевая кислота (витамин B₉) – важнейший витамин в организме женщины, особенно необходимый во время беременности. Фолиевая кислота играет важную роль в нормальном развитии беременности, определяя формирование плаценты, рост и дифференцировку тканей кровеносной, иммунной, нервной систем плода, предотвращает развитие различных пороков у ребенка.

Это один из самых изученных микронутриентов. В то же время очень велика распространенность дефицита фолатов в популяции. По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. Дефицит фолиевой кислоты, как и других витаминов группы В, обнаруживается у 40-60% россиян [1]. Таким образом, нередко женщины вступают в беременность с истощенным (недостаточным) запасом фолатов, что может быть причиной осложненного течения беременности и формирования тяжелых пороков развития у плода.

Даже при незначительном дефиците фолатов развивается гипергомоцистеинемия, для которой характерны эндотелиопатия, сосудистые и тромботические осложнения. Гипергомоцистеинемия – важный фактор осложненного течения беременности и развития врожденной патологии плода.

Как и дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия – патологическое состояние, своевременная диагностика которого в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск сердечно-сосудистых, включая тромботические, и акушерских осложнений у матери и предотвратить ассоциированные с гипергомоцистеинемией пороки развития у ребенка.

Фолаты и их роль в организме человека

Фолаты – соединения птероевой кислоты с одной или более молекулами L-глутамата – широко распространены в природе, их способны синтезировать растения

и большинство микроорганизмов. Животные и человек получают фолаты вместе с пищей либо благодаря синтезу микрофлорой кишечника. Суточная потребность составляет 200-400 мкг.

Основным источником фолатов в питании человека являются свежие овощи с зелеными листьями и зелень: салат, шпинат, капуста, морковь, помидоры, лук, бобы, горошек, а также фрукты, апельсиновый сок, авокадо, арахис и зерна злаковых. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты фолатами печень, почки, яйца и сыр.

Необходимо отметить, что фолаты в значительной мере разрушаются при тепловой кулинарной обработке пищи: потери могут достигать 95% [18]. Особенно подвержены разрушению фолаты овощей. При варке и жарении продуктов животного происхождения потерь фолатов почти не происходит, что может быть связано с их более устойчивой формой.

Интенсивность биосинтеза фолатов микрофлорой кишечника зависит от структуры рациона и обеспеченности отдельными факторами питания: возрастает при потреблении растительной пищи по сравнению с мясной и увеличении в рационе количества клетчатки.

Фолаты пищевых продуктов представлены полиглутаматами. В кишечнике они гидролизуются в моноглутаматную форму, в которой всасывается большая их часть путем активного транспорта. Всасывание происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В клетках эпителия кишечника моноглутаматная форма под действием фермента дигидрофолатредуктазы превращается в дигидро- и потом в тетрагидрофолат (ТГФ), который затем метилируется.

Значительная часть абсорбированного фолата в виде производных 5-метил-тетрагидрофолата (главная форма фолата плазмы крови) поступает в портальную кровь и в печень, где депонируется в виде полиглутамата (приблизительно 50-70%). Из 7-12 мг фолатов, которые содержатся в организме взрослого человека, около 5-10 мг составляют «депо» печени. Запас фолатов в печени может в течение 3-5 мес. обеспечивать потребность в них при отсутствии посту-

пления с пищей. Способность печени накапливать и использовать фолаты напрямую зависит от обеспеченности организма некоторыми факторами питания: белками, отдельными аминокислотами и витаминами. В частности, витамина В12, биотина и метионина. Определенный резерв фолатов имеется в почках и слизистой оболочке кишечника, правда, содержание фолатов на 1 г ткани в них меньше, чем в печени – в почках, например, в 3–4 раза [18].

Показателем фолатного статуса является содержание фолатов в эритроцитах, которое в 30 раз превышает их уровень в плазме крови, составляющий 5–20 мкг/л. Содержание фолатов в плазме крови зависит от поступления с пищей и потому не является надежным индикатором их дефицита [27].

Фолаты участвуют в ряде жизненно важных процессов:

- стимуляция эритропоэза;
- синтез аминокислот (в т.ч. метионина, серина, глицина гистидина, триптофана и др.), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов и витаминов;
- участие в обмене холина и гистидина;
- метилирование ДНК и РНК;
- регенерация мышечной ткани;
- развитие быстро растущих тканей, (кожа, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, костный мозг);
- защитная функция во время беременности по отношению к воздействию тератогенных и повреждающих факторов на плод;
- нормальное развитие и функционирование плаценты.

Биохимические функции фолатов теснейшим образом связаны с обменом белка и аминокислот и с биосинтезом важнейших предшественников нуклеиновых кислот: пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых клеткам на этапе их деления.

В биосинтезе пуринов фолатные коферменты (формил-ТГФК) участвуют в двух стадиях. Первая стадия состоит в присоединении формильной группы к глицинамидриботиду (ГАР), приводящем к образованию формил-ГАР, формильная группа которого впоследствии, конденсируясь с амидным азотом другой молекулы глутамина, образует имидазольное кольцо и, таким образом, становится 8-м углеродным атомом пуринового кольца. Во второй стадии в пуриновое кольцо включается 2-й углеродный атом и завершается синтез кольцевой системы пуринов.

Эти реакции, осуществляемые в печени млекопитающих, чрезвычайно важны для последующего синтеза адениловой и гуаниловой кислот и соответственно РНК и ДНК.

В синтезе пиримидинов фолиевые коферменты обеспечивают биогенез метильных групп тимина. Реакция превращения дезоксиуридиловой кислоты в тимидилат имеет важное значение в клеточном восстановлении запасов тимина, истощение которых обычно ограничивает синтез ДНК.

Фолаты участвуют во взаимопревращении аминокислот серина и глицина, в реакциях катаболизма гистидина (превращения формиминоглутаминовой кислоты в глутаминовую кислоту), в реакциях метилирования белков, гормонов, липидов, нейромедиаторов и других субстратов обмена веществ [4], обеспечивая реметилирование гомоцистеина (обмен метионина).

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем гомоцистеин. S-аденозилметионин является донором метильной группы для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (ДНК, белки, липиды). После потери метильной группы он преобразуется в гомоцистеин, часть которого метаболизируется при участии В₆-зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования.

Повторное метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-метил-ТГФ, которые транспортируются с помощью В₁₂-зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами цикла метилирования [1,2,4,12].

Важнейший субстрат для метилирования в организме – ДНК. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку. Иммунная система через реакции метилирования распознает и подавляет экспрессию чужеродных генов. Результатом дефектов метилирования становятся такие патологические состояния, как опухоли, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания [12]. Нарушения цикла метилирования проявляются различными невропатиями и болезнью Альцгеймера, что обусловлено повреждением оболочки нервных окончаний и нарушением проводимости по ним нервных импульсов [4].

Таким образом, фолаты участвуют в важнейших обменных процессах в организме: играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, без которых невозможны физиологическое деление и нормальный рост всех клеток [18,20]. При дефиците фолатов процесс репликации нарушается, что в первую очередь отражается на быстро пролиферирующих клетках, таких как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге и формированию мегалобластного типа кроветворения, который обнаруживается фолиеводефицитной мегалобластной анемией. Снижается количество эритроцитов и лейкоцитов. В результате повреждения эпителиальных клеток ухудшается регенерация кожи и слизистых оболочек. Недостаточность фолатов может вызвать функциональные и морфологические нарушения в

тонком кишечнике, такие как разрушение эпителия кишечника, снижение сокоотделительной и ферментообразовательной функций [5]. Нарушение реметилирования гомоцистеина приводит к гипергомоцистеинемии, что вызывает повреждение клеток, развитие сосудистых и тромботических осложнений.

Вопросы биологического взаимодействия белков и фолатов остаются до конца не изученными, но можно считать, что нарушения в обмене фолатов могут вызвать глубокие изменения в белковом обмене.

Функциональная активность фолатов тесно связана с витамином B₁₂, который является кофактором в реакциях с участием фолатов [4]. Существует предположение, что витамин B₁₂ участвует также в переносе фолатов в клетку и выведении их из нее.

Состояние обмена фолатов зависит также от обеспечения организма витамином С и биотином. Установлено, что недостаточность биотина приводит к значительному уменьшению общего содержания фолатов в печени, ухудшает их использование, нарушая превращение в активные формы.

Причины фолатдефицитных состояний

Недостаточное поступление фолатов с пищей возникает при уменьшении употребления в пищу овощей и фруктов, мяса и других продуктов, содержащих фолаты, а также при неправильной их кулинарной обработке. У детей грудного возраста дефицит фолатов может развиваться при вскармливании козьим молоком, различными питательными смесями, содержащими мало или совсем не содержащими фолатов; при исключении из рациона овощей, фруктов, мяса [27].

Нарушение всасывания фолатов в тонком кишечнике может быть связано с генетическими дефектами транспорта фолатов через стенку тонкой кишки; обширными резекциями тонкой кишки, особенно тощей; энзимдефицитными энтеропатиями; синдромом мальабсорбции различного генеза; синдромом «слепой кишки»; опухолевыми заболеваниями тонкого кишечника.

Повышенная потребность в фолатах наблюдается у детей любого возраста, но особенно часто у детей первого года жизни, а также в периоды интенсивного роста, полового созревания. Характерна для беременности (выше, если беременность многоплодная), хронических воспалительных заболеваний, хронических гемолитических анемий, эксфолиативного дерматита, злокачественных новообразований, в том числе гемобластозов.

Хроническая алкогольная интоксикация. Алкоголь нарушает всасывание фолатов в тонком кишечнике, поэтому хроническое злоупотребление алкоголем может приводить к фолатдефицитным состояниям.

Повышенная потеря фолатов может наблюдаться при тяжело протекающем циррозе печени, что приводит к уменьшению запасов фолатов, гемодиализе, сердечной недостаточности.

Прием лекарственных препаратов, нарушающих всасывание фолатов в кишечнике и/или блокирующих реакции с участием фолатов (бисептол, сульфалазин, аминоптерин и метотрексат, триамтерен и др.).

Особую группу риска по дефициту фолатов (а также витаминов группы В) составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек) и пациентки с генетическими факторами риска.

Наследственные нарушения обмена фолатов включают:

- наследственную мальабсорбцию фолатов;
- дефицит MTHFR;
- дефицит глутамат форминотрансферазы.

Среди указанных генетических дефектов особое внимание заслуживает дефицит MTHFR, как результат полиморфизма гена MTHFR, принимающего участие в обмене метионина (катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат) [2].

Полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (С) в позиции 677 на тимин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в позиции 223, в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты. У лиц, гомозиготных по данному варианту (генотип Т/Т) фермент проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65% [4].

Частота данного полиморфизма в европейской популяции составляет 10-16% для гомозиготного варианта (677Т/Т) и 50-60% – для гетерозиготного (677С/Т) [5].

Дефицит MTHFR приводит к снижению метилирования ДНК и избыточному накоплению в клетке промежуточного продукта синтеза метионина гомоцистеина. Наличие гомозиготной формы 677Т/Т приводит к почти 10-кратному повышению риска гипергомоцистеинемии [21]. Этот вариант полиморфизма патогенетически связан с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы и яичников [25]. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, например, метотрексата.

В случае сниженной активности MTHFR во время беременности усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды, что может приводить к дефектам развития плода, в т.ч. незаращению нервной трубки. Такое неблагоприятное воздействие варианта Т полиморфизма реализуется в условиях фолат-дефицитного состояния, то есть зависит от внешних факторов (содержания фолатов в пище, курения, приема алкоголя) и может корректироваться приемом фолиевой кислоты.

В период беременности женский организм особенно нуждается в достаточном поступлении фолатов и

других витаминов группы В, при дефиците которых невозможно нормальное течение беременности.

Дефицит фолиевой кислоты может проявиться через 1-4 нед., в зависимости от особенностей питания и состояния организма. Ранние симптомы нехватки витамина В₉ – утомляемость, раздражительность и потеря аппетита.

Фолатдефицитные состояния у беременных

Во время беременности у женщины вследствие изменения обмена веществ, работы гормональной системы, состава крови в два раза увеличивается потребность в фолатах. При беременности фолаты расходуются и для обновления и восстановления клеток матери (процесс отмирания одних клеток и замена их на новые, «молодые», происходит в организме любого человека постоянно), и для формирования тканей плода [1], плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Поэтому недостаток фолатов в период беременности может привести к ее осложненному течению и преждевременному прерыванию [1].

У беременных дефицит фолатов увеличивает риск невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта [3,8], а также преэклампсии и фето-плацентарной недостаточности [17]. В последующем у детей, матери которых испытывали дефицит фолатов во время беременности, повышается риск задержки умственного развития [24].

Нарушение кроветворения при дефиците фолатов приводит к анемии и свойственной ей гемической гипоксии, со снижением синтеза энергии в клетках и их функции. Гипоксия может рассматриваться как самостоятельная причина повреждения клеток, нарушения их пролиферации и дифференцировки, необходимых для нормального течения процессов эмбриогенеза. В условиях гипоксии ускоряется образование активных форм кислорода, это ведет к свободно-радикальному и перекисному окислению липидов клеточных мембран, что усугубляет повреждение клеток и нарушение их функции.

Однако повреждение клеток при дефиците фолатов включает и ряд других важных механизмов. Это в первую очередь нарушение синтеза нуклеотидов, необходимых в процессах деления клеток, и повышение уровня токсичной аминокислоты гомоцистеина. В совокупности с гипоксией эти факторы нарушают работу генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки, приводя к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода [6,7,14,16,22,27]. Один из тяжелейших пороков, связанных с дефицитом фолатов – незаращение нервной трубки у плода.

Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных aberrаций, нарушению конформации ДНК и расхождению хромосом,

что повышает также риск рождения детей с синдромом Дауна.

И хотя во время беременности любой гиповитаминоз может вызвать негативные изменения в организме матери или плода, дефицит именно фолатов признается наиболее опасным.

Гипергомоцистеинемия у беременных

Гипергомоцистеинемия – повышение в крови уровня гомоцистеина – одна из важнейших причин врожденных уродств плода и развития различной акушерской патологии у беременных с дефицитом фолатов [2,9].

Серосодержащая аминокислота гомоцистеин – промежуточный продукт обмена метионина, реметилирование которого происходит с участием фолата (5-метил-ТГФ), оказывает выраженное токсическое действие на клетки.

В норме в крови взрослого человека содержится 10-12 мкмоль/л гомоцистеина. Во время беременности происходит физиологическое снижение уровня этой кислоты до значения 3-5 мкмоль/л. Такой уровень является безопасным и позволяет сохранить здоровье плода [4].

От повреждающего действия гомоцистеина клетки здорового человека защищают специальные механизмы, один из которых – реметилирование (реакция превращения в метионин, осуществляемая с участием фолата и витамина В₁₂). В условиях дефицита фолатов превращение гомоцистеина в метионин уменьшается и в клетках накапливается гомоцистеин.

Избыточное накопление гомоцистеина внутри клетки может быть причиной повреждения ДНК, нарушения внутриклеточных обменных процессов, что ведет к нарушению функций клетки, вплоть до ее гибели, и повышения уровня гомоцистеина плазмы крови.

Гомоцистеин свободно проходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие [2,28]. Доказано, что гипергомоцистеинемия является одной из причин таких врожденных уродств плода, как анэнцефалия и незаращение спинномозгового канала, микроцефалия, часто сочетающаяся с пороками лицевого черепа, мозговые кисты и пр., объединяемые термином дефекты нервной трубки (ДНТ).

ДНТ представляют собой гетерогенную группу врожденных пороков, которые возникают в первые недели эмбрионального развития и являются результатом нарушения процесса нейруляции (закрытие нервной складки и нейропор с формированием нервной трубки). Коварство этого нарушения связано с тем, что процесс закрытия нервной трубки завершается в течение 28 дней (закрытие происходит на 21-28-й день) после зачатия, когда женщина может даже не догадываться о своей беременности. Если трубка не закрывается, формируется порок. Каждый третий случай дефекта нервной трубки приводит к гибели ребенка сразу же после рождения [22]. В

остальных случаях ДНТ становится причиной стойкой инвалидизации.

Установление точной распространенности ДНТ представляет сложности из-за различий в уровне мониторинга. В Европе общий показатель частоты встречаемости ДНТ (случаи живорождения, мертворождения и прерывания беременности) составляет 9,4 на 10 000, а частота встречаемости среди новорожденных – 3,2 на 10 000. Частота ДНТ различна в разных регионах и странах. Один из самых высоких показателей ДНТ отмечен в Ирландии и Шотландии, где дефект нервной трубки диагностируется, по разным источникам, у 0,1-9,7% новорожденных. В США ежегодно рождается более 2,5 тыс. детей с ДНТ. В России частота выявления ДНТ ежегодно составляет 0,45%; смертность вследствие ДНТ – 30 новорожденных (2% общей детской смертности) [14,22].

R.P. Steegers-Theunissen и соавт. (1991) впервые предположили возможное значение нарушения фолатзависимых процессов обмена гомоцистеина в развитии дефекта нервной трубки. Исследователи показали, что концентрация гомоцистеина в амниотической жидкости у новорожденных, родившихся с дефектами нервной трубки, была выше, чем у контрольной группы. В дальнейшем было показано, что риск развития *spina bifida* увеличивается при повышении концентрации гомоцистеина в крови [2].

Молекулярные механизмы развития дефектов нервной трубки вследствие гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов могут включать недостаточное метилирование (гипометилирование) ДНК [12] и важнейших метаболитов развивающегося эмбриона.

Одним из механизмов повреждающего действия гомоцистеина является нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций [4]. Избыток гомоцистеина подвергается аутоокислению с образованием H_2O_2 , супероксидных и гидроксильных радикалов. В результате накопления перекисей активируются реакции перекисного окисления липидов мембран клеток, ведущие к повреждению клеток [19]. К тому же гомоцистеин подавляет активность ферментов антиоксидантной системы.

Другие органы плода, такие как сердце, почки закладываются позже, однако при некорригированной гипергомоцистеинемии могут сформироваться и пороки их развития. Среди прочих пороков плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются: аномалии развития лицевого черепа (заячья губа, волчья), кардиоваскулярные аномалии (пороки развития сердечно-сосудистой системы), дефекты конечностей (различные нарушения формы и размера конечностей, пороки развития опорно-двигательного аппарата) и мочеполовой системы (многочисленная группа аномалий мочеполовой системы: поражение почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, гениталий) [6].

Неблагоприятное влияние гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов на исходы беременности продолжает изучаться.

Выявлена взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и синдромом потери плода [3,4,23]. По данным метаанализа 10 исследований, у женщин с синдромом потери плода и гипергомоцистеинемией риск прерывания беременности на ранних сроках увеличен в 2,7 раза (95% ДИ от 1,4 до 5,2). Частота невынашивания беременности достигает 50% у женщин с гомоцистинурией [4]. При наличии гомозиготного варианта мутации MTHFR TT на 40% (ДИ 1,0-2,0) возрастает риск синдрома потери плода [1]. Исследование абортного материала после самопроизвольных прерываний беременности выявило высокую частоту гомозиготной формы мутации MTHFR TT, которая, вероятно, оказывает ключевое влияние на выживаемость плода [11].

В ряде исследований было показано, что у пациенток с осложненным течением беременности (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты и др.) имеет место более высокое содержание гомоцистеина в плазме крови (в среднем 13,23 мкмоль/л), чем при физиологической беременности (4,86 мкмоль/л). Следует отметить также, что у таких пациенток чаще встречаются генетические формы гипергомоцистеинемии и другие тромбофилические мутации. По данным исследований, гипергомоцистеинемия может быть выявлена у 18% беременных с тяжелой преэклампсией [4].

В крупном исследовании (Hordaland Homocysteine Study), в котором измерялся уровень общего гомоцистеина (Total homocysteine (tHcy), в качестве маркера фолатного статуса и фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний выявлено повышение риска преэклампсии (отношение шансов (ОШ): 1.32; 95% ДИ: 0.98, 1.77; P для тенденции = 0.02), преждевременных родов (ОШ: 1.38; 95% ДИ: 1.09, 1.75; P для тенденции = 0.005), резкого снижения веса новорожденного для гестационного срока (ОШ: 2.01; 95% ДИ: 1.23, 3.27; P для тенденции = 0.003). Выявлена также значимая корреляция между повышением уровня гомоцистеина и мертворождением (ОШ: 2.03; 95% ДИ: 0.98, 4.21; P для тенденции = 0.02), ДНТ и косолапостью у новорожденных [28].

Результаты популяционного когортного исследования (n = 5805) показали, что высокие уровни гомоцистеина коррелируют с более низким весом плаценты (P < 0.001) и низким весом новорожденного (P < 0.001). Низкие уровни фолатов, помимо вышеперечисленных признаков, коррелировали также с повышением риска преждевременных родов (ОШ 2.2; P = 0.002) и преэклампсии (ОШ 2.1; P = 0.04) [13].

По данным еще одного исследования, целью которого являлась оценка взаимосвязи между концентрациями фолата и гомоцистеина в крови матери (n=227) и в пуповинной крови на момент родов и их исхода, более низкое содержание фолатов в крови матери коррелировало с преждевременными родами, а более высокие концентрации гомоцистеина – с преэклампсией [8].

Согласно современным представлениям о механизмах патогенеза акушерских осложнений основа разви-

тия подавляющего большинства из них закладывается на самых ранних этапах наступления беременности – этапах имплантации и плацентами. Имплантация и плацентация, равно как и дальнейшее функционирование плаценты, являются этапами многоступенчатого процесса эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. Проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Гипергомоцистеинемия через активацию свободно радикального и перекисного окисления липидов мембран клеток эндотелия нарушает равновесие прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов регуляции гемостаза: снижается активность тромбо-модулина, гепарансульфата, уменьшается количество участков связывания и активность тканевого активатора плазминогена. Это способствует снижению активности антикоагулянтной (системы протеина С и АТ III) и фибринолитической системы. Под действием гомоцистеина усиливается экспрессия тканевого фактора, активируется фактор XII, увеличивается синтез ТхА2 тромбоцитами.

Гипергомоцистеинемия, как одна из форм приобретенной тромбофилии, может быть причиной нарушения физиологической адаптации системы гемостаза при беременности, инвазии трофобласта, плацентации и формировании фетоплацентарного кровообращения (через активацию коагуляции, нарушение фибринолиза и эндотелиопатию), что может стать причиной репродуктивной недостаточности на ранних сроках: невынашивание беременности и бесплодие в результате дефектов имплантации зародыша [4,29].

Эндотелиопатия, микротромбообразование и нарушение микроциркуляции в межворсинчатом пространстве и сосудах плаценты и сопутствующий тромбофилии дисбаланс между тромбоксаном А2 и простаглином, приводящий к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки, приводят к нарушению плацентарной функции и целому ряду акушерских осложнений.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде преэклампсии. На более поздних стадиях беременности является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Это приводит к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развития целого ряда осложнений периода новорожденности.

Для гипергомоцистеинемии характерно развитие тяжелых, часто неуправляемых состояний, которые могут приводить к досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям. Рождение незрелого недоношенного ребенка в таких случаях сопрово-

ждается высокой детской летальностью и большим процентом неонатальных осложнений.

Таким образом, гипергомоцистеинемия является самостоятельным многофакторным состоянием риска развития осложнений беременности с элементами каскадного самоусиления. С учетом серьезности возможных последствий гипергомоцистеинемии рекомендуется проверять уровень гомоцистеина у всех женщин, готовящихся к беременности. В обязательном порядке следует проверять уровень гомоцистеина у пациенток с бывшими ранее акушерскими осложнениями и у женщин, родственники которых имели инсульты, инфаркты и тромбозы в возрасте до 45-50 лет.

Профилактика и коррекция фолатдефицитных состояний

Пути нормализации фолатного статуса включают адекватное потребление естественных фолатов с пищей, поддержание нормального зубиоза кишечника (важно для нормальной абсорбции фолатов), обогащение продуктов питания фолиевой кислотой и дополнительный прием фолиевой кислоты в виде витаминных добавок.

Препараты фолиевой кислоты (витамина В₉) – синтетической формы фолата, применяемой для профилактики и коррекции фолатдефицитных состояний, выпускаются в составе мультивитаминных (обычно в дозе 400 мкг), витаминов для беременных, в препаратах витаминов группы В и как отдельный препарат.

Фолиевая кислота занимает центральное место в терапии гипергомоцистеинемии. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня гомоцистеина во всех случаях, независимо от причины его повышения [3,4]. Подобный эффект фолиевой кислоты связан с увеличением интенсивности реакций, идущих по пути реметилирования гомоцистеина. Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина, являются также витамины В₆ и В₁₂, что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в его метаболизме.

Роль препаратов фолиевой кислоты в снижении риска ДНТ многократно доказана многочисленными клиническими исследованиями [1,5,23]. Экспериментальные данные показывают, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 75% [7].

По данным Национального Итальянского института здоровья, прием фолиевой кислоты до и во время беременности в количестве 400 мкг/сут. снижает частоту развития не только ДНТ, но и аномалий эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий, и омфалоцеле – пупочной грыжи [6].

Прием фолиевой кислоты уменьшает риск развития синдрома Дауна [2] и врожденных пороков сердца [18].

Своевременная коррекция гипергомоцистеинемии позволяет значительно снизить агрессию организма беременной женщины по отношению к плацентарной функции и в ряде случаев полностью устранить тромбофилическое состояние. Учитывая то, что в ряде случаев витаминдефицитное состояние связано с нарушением всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте, лечение может быть начато с внутримышечного введения витаминов группы В. После снижения уровня гомоцистеина до нормы (5-15 мкг/мл) назначаются поддерживающие дозы витаминов *per os*.

Начатая в прегравидарный период (за 1-3 мес. до планируемой беременности) витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы В позволяет снизить частоту осложненного течения беременности и предупредить пороки развития плода, связанных с дефицитом фолатов и гипергомоцистеинемией.

Профилактические дозы фолиевой кислоты и витаминов группы В (в частности В₁₂) показаны всем пациенткам, планирующим беременность.

В то же время остается открытым вопрос о конкретной дозе препарата, которую следует назначить. Ситуацию осложняет широкий спектр предлагаемых препаратов, доза фолиевой кислоты в которых широко варьирует (0,4 мг, 0,8 мг, 1 мг, 5 мг и др.).

При этом существует мнение о безопасности высоких доз фолиевой кислоты. Не получили убедительного подтверждения и предположения о том, что передозировка фолиевой кислоты во время беременности может приводить к увеличению массы тела ребенка, увеличению риска развития ожирения и сахарного диабета у ребенка в будущем, а также склонности к аллергии, бронхиальной астме и нарушениям иммунитета.

В этой связи хочется подчеркнуть, что несмотря на отсутствие доказательств отрицательного влияния стандартной и высокой дозировки фолиевой кислоты на здоровую беременную женщину, как и любое синтетическое вещество, этот препарат должен применяться строго в необходимой дозировке. Учитывая суточную потребность в фолатах (400 мкг), нет необходимости назначения более высоких доз без специальных показаний. Тем более, что положительный эффект на нервную ткань плода при дозировке 400 мг и 4 мг отличается незначительно.

При приеме даже терапевтических доз фолиевой кислоты могут наблюдаться побочные эффекты: диспепсические расстройства, аллергические реакции. Очень высокие дозы могут привести к повышению возбудимости ЦНС и даже вызвать судороги вследствие угнетения тормозных (ГАМКэргических) систем нервной системы.

С осторожностью следует применять фолиевую кислоту при тяжелой патологии печени и почек, аллергических реакциях на синтетические витамины и

наследственных дефектах гена, отвечающего за обмен фолатов. Избыток фолиевой кислоты в таком случае может еще больше нарушить равновесие в этом цикле, приведя к таким же последствиям для плода, как и дефицит этого витамина [5]. ВОЗ рекомендует единственный режим применения фолиевой кислоты для профилактики врожденного порока развития – дефекта нервной трубки – 400 мкг до и сразу после зачатия.

Ввиду плохой биодоступности фолатов из принимаемой пищи (менее 50%) ВОЗ не рекомендует ограничиваться приемом фолатов в ежедневной специальной диете, обогащенной фолатами, и восполнять их нехватку дополнительным приемом фолиевой кислоты [30].

Что касается приема фолиевой кислоты небеременными женщинами в высоких дозах и длительное время, то постоянная передозировка может приводить к снижению активности натуральных киллеров, которые участвуют в противораковом иммунитете, что увеличивает риск возникновения онкопатологии (аденокарциномы молочной железы) [25] и быть причиной расстройств психо-социальных функций.

Несмотря на весьма распространенную в мире практику приема поливитаминных препаратов на этапе подготовки к беременности и во время беременности, в последние годы ряд исследований свидетельствует о возможных осложнениях во время беременности у пациенток, получавших в ранние сроки беременности и до зачатия поливитаминные препараты. В частности, недавно были опубликованы интересные данные, полученные в ходе Национального когортного исследования рождаемости в Дании (DNBC – национальное исследование 100 419 беременностей у 92 374 женщин с 1996 по 2002 г.). Была проанализирована связь между приемом поливитаминов, содержащих в среднем 19 микроэлементов в своем составе, или только фолатов в околозачаточный период и риском внутриутробной гибели плода на ранних или поздних сроках беременности, принимая во внимание сроки приема и важные материнские факторы. В таблице 1 представлены средние значения состава поливитаминов, которые принимали опрошенные женщины.

Было показано, что 62,1% женщин принимали поливитаминные добавки, 6,2% принимали фолиевую кислоту и 31,7% не принимали ничего. Оказалось, что в группе пациенток, получавших поливитамины, риск внутриутробной смерти плода был повышен на 12% (ОШ 1.12 (1.01–1.25)), причем в основном на раннем сроке беременности (ОШ 1.18 (1.05–1.33)).

У женщин, постоянно употреблявших поливитаминные добавки до беременности, наблюдалось увеличение на 29% количества внутриутробных смертей на ранних сроках беременности (ОШ 1.29 (1.12–1.48)), чем на поздних.

У женщин, использовавших 400 мкг/день фолиевой кислоты, не наблюдалось увеличения количества внутриутробных смертей.

Вещество/Элемент	Содержание
Витамин А	800 мкг
Тиамин (В ₁)	1,4 мг
Рибофлавин (В ₂)	1,6 мг
Витамин В ₆	2 мг
Витамин В ₁₂	1 мкг
Фолиевая кислота	200 мкг
Ниацин	18 мг
Пантотеновая кислота	6 мг
Витамин С	60 мг
Витамин Д	5 мкг
Витамин Е	10 мг
Железо	14 мг
Цинк	15 мг
Медь	2 мг
Йод	150 мкг
Магний	2,5 мг
Хром	50 мкг
Селен	50 мкг
Молибден	150 мкг

Таблица 1. Средний состав применяемых женщинами поливитаминов [32].

Таким образом, было высказано мнение, что применение поливитаминов для прегравидарной подготовки повышает риск ранней внутриутробной смерти плода [31,32]. Тем не менее трудно определить, какой именно из факторов был определяющим в повышении внутриутробной смертности – наличие витамина А, низкая доза фолиевой кислоты или другие.

Исходя из вышеизложенного для прегравидарной подготовки важно выбирать препараты, имеющие в инструкции по применению показание для профилактики дефекта нервной трубки плода до момента зачатия и в процессе органогенеза, а не только упоминание о восполнении дефицита фолатов в период уже протекающей беременности, когда закладка всех органов произошла. С этой точки зрения, для профилактики и коррекции фолат-дефицитных состояний препаратом выбора является Фолибер, содержащий профилактические дозы фолиевой кислоты (400 мкг) и витамина В₁₂ (2 мкг). 400 мкг фолиевой кислоты является минимальной эффективной суточной дозой, рекомендованной не только ВОЗ, но и Центрами по профилактике заболеваний (США, Великобритания, Австралия) здоровым женщинам в качестве дополнительного суточного потребления для предупреждения развития дефектов нервной трубки у плода. Рекомендованная суточная норма потребления витамина В₁₂ составляет 2 мкг.

Этот препарат предназначен к применению женщинами детородного возраста не позднее, чем за один

месяц до планируемой беременности, и беременными в первом триместре. Доза фолиевой кислоты в препарате соответствует суточной потребности организма человека в фолатах, необходимых в реакциях синтеза ДНК, реметилирования гомоцистеина, обмена аминокислот и др.

Минимальное содержание фолиевой кислоты предупреждает негативные последствия передозировки (которые возможны при приеме препаратов с высоким содержанием фолиевой кислоты) и в то же время обеспечивает организм женщины, планирующей беременность фолатами, дефицит которых негативно отражается на развитии ребенка.

У пациенток с генетическими формами гипергомоцистеинемии прием препарата следует продолжать в течение всего периода гестации.

Следует подчеркнуть необходимость раннего начала профилактики, учитывая распространенность фолатдефицитных состояний (дефицит фолиевой кислоты, как и других витаминов группы В, обнаруживается у 40-60% россиян [1]) и сроки становления и развития нервной системы плода (на 15-28-й день после оплодотворения), для которой гипергомоцистеинемия и дефицит фолатов особенно опасны.

Цианкобаламин (витамин В₁₂), включенный в препарат, выступая в роли кофактора, обеспечивает основные метаболические реакции, идущие с участием фолатов. Совместный прием этих витаминов патогенетически оправдан и обеспечивает высокую эффективность препарата, несмотря на минимальные дозы содержащихся в нем витаминов.

Напротив, недостаток витамина В₁₂ может быть причиной частичной или вторичной недостаточности фолиевой кислоты. Кроме того, адекватный прием В₉ и В₁₂ предотвращает дефицит железа, предупреждая развитие железодефицитной анемии у беременных и помогает организму бороться с инфекциями.

Профилактическое назначение фолиевой кислоты и витаминов группы В (В₁₂) позволяет нормализовать уровень гомоцистеина, повысить тем самым порог активации системы гемостаза и снизить риск нарушения плацентарной функции. Более высокие дозы фолиевой кислоты и витамина В₁₂ должны подбираться индивидуально, их эффект следует контролировать по уровню гомоцистеина (должен снижаться до нормативных значений), и метилмалоновой кислоты, которая отражает динамику повышения концентрации витамина В₁₂.

Таким образом, витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы В, начатая на этапе планирования беременности, а также коррекция диеты позволяет нормализовать фолатный статус женщины и тем самым значительно снизить частоту развития пороков нервной трубки у плода, анемии и таких акушерских осложнений, как преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, фетоплацентарная недостаточность, ранние и поздние выкидыши.

Литература:

1. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макария, Ф.А. Червенка, В.О. Бицадзе. М. 2015; 789-799.
2. Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Талалаева И.Н. Фолатдефицитные состояния и уродства плода. Журнал РОАГ. 2008; 2: 42-48.
3. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобова Э.М. и др. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 5: 8-11.
4. Макария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М. 2005.
5. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология, 2014; 3 (35).
6. Bailey L.B., Berry R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81 (5): 1213-1217.
7. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. Birth Defects Res. C. Embryo Today. 2007; 81 (3): 183-203.
8. Bergen N.E. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. BJOG 2012; 119 (6): 739-51.
9. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Int. J. Epidemiol. 2010; 39 (1): 110-121.
10. Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataraman R. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am. J. Clin. Nutr. 2010; 92 (4): 864-871.
11. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med. 2009; 6 (5). ID 1000061.
12. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. Adv. Nutr. 2012; 3 (1): 21-38.
13. Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 148 (2): 135-140.
14. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. JAMA. 1995; 274 (21): 1698-1702.
15. Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. Nutr. J. 2012; 11: 75-86.
16. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. Rev. Obstet. Gynecol. 2011; 4 (2): 52-59.
17. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 32 (6): 520-524.
18. Luccock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Mol. Genet. Metab. 2000; 71 (1-2): 121-138.
19. Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. J. Med. Life. 2012; 5 (1): 68-73.
20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 2010; 49 (8): 535-548.
21. Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. Br. J. Pharmacol. 2009; 158 (8): 2014-2021.
22. Ptikin R.M. Folate and neural tube defects. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85 (1): 285-288.
23. Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. J. Perinat. Med. 2013; 41 (5): 549-554.
24. Roth C. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. JAMA. 2011; 306 (14): 1566-1573.
25. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83 (4): 895-904.
26. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. Br. J. Nutr. 2009; 102 (5): 777-785.
27. Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. Eur. Heart J. 2010; 31 (4): 464-471.
28. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71 (4): 962-968.
29. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. Biol. Reprod. 2011; 84 (6): 1148-1153.
30. Human Vitamin and Mineral Requirements. World health organization food and agriculture organization of the united nations, 2004 (Second Edition).
31. CDC. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. MMWR 2010; 59 (31): 980-4.
32. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. Int J Epidemiol. 2014; 43 (1): 174-84.

References:

1. High Risk Pregnancy. Ed. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. [Beremennost' vysokogo riska. Pod red. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenaka, V.O. Bitsadze (in Russian)]. Moscow. 2015; 789-799.
2. Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Talalaeva I.N. Zhurnal ROAG. 2008; 2: 42-48.
3. Dobrokhotova Yu.E., Sukhikh G.T., Dzobova E.M. i dr. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2007; 5: 8-11.
4. Makatsariya A.D., Beloborodova E.V., Baimuradova S.M., Bitsadze V.O. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications [Gipergomotsisteinemiya i oslozheniya beremennosti (in Russian)]. Moscow. 2005.
5. Pustotina O.A., Akhmedova A.E. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 3 (35).
6. Bailey L.B., Berry R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81 (5): 1213-1217.
7. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. Birth Defects Res. C. Embryo Today. 2007; 81 (3): 183-203.
8. Bergen N.E. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. BJOG. 2012; 119 (6): 739-51.
9. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Int. J. Epidemiol. 2010; 39 (1): 110-121.
10. Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataraman R. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am. J. Clin. Nutr. 2010; 92 (4): 864-871.
11. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med. 2009; 6 (5). ID 1000061.
12. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. Adv. Nutr. 2012; 3 (1): 21-38.
13. Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 148 (2): 135-140.
14. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. JAMA. 1995; 274 (21): 1698-1702.
15. Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. Nutr. J. 2012; 11: 75-86.

- weight, placental weight and length of gestation. *Nutr. J.* 2012; 11: 75-86.
16. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic acid supplementaion and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4 (2): 52-59.
 17. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32 (6): 520-524.
 18. Luccock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71 (1-2): 121-138.
 19. Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J. Med. Life.* 2012; 5 (1): 68-73.
 20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49 (8): 535-548.
 21. Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158 (8): 2014-2021.
 22. Ptikin R.M. Folate and neural tube defects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (1): 285-288.
 23. Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J. Perinat. Med.* 2013; 41 (5): 549-554.
 24. Roth C. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA.* 2011; 306 (14): 1566-1573.
 25. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (4): 895-904.
 26. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 2009; 102 (5): 777-785.
 27. Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (4): 464-471.
 28. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (4): 962-968.
 29. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol. Reprod.* 2011; 84 (6): 1148-1153.
 30. Human Vitamin and Mineral Requirements. World health organization food and agriculture organization of the united nations, 2004 (Second Edition).
 31. CDC. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. *MMWR.* 2010; 59 (31): 980-4.
 32. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol.* 2014; 43 (1): 174-84.

Сведения об авторах:

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Самбунова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: makatsariya@gmail.com. Тел.: +7(495)7885840.

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., старший научный сотрудник НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Samburova Natalia Viktorovna – Assistant professor, Department of Pathophysiology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: gemostasis@mail.ru. Тел.: +7(903)1182433.

Mishchenko Alexander Leonidovich – MD, research assistance of Scientific Educational Clinical Centre «Clinical Hemostasiology», First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

ФОЛИБЕР

фолиевая кислота 0,4 мг +
цианокобаламин (витамин B₁₂) 0,002 мг

По 1 таблетке в день до еды:

- 1-й триместр беременности
- Планирование беременности
- Отсутствие медикаментозной контрацепции

Верный путь к беременности



Краткая инструкция по применению ФОЛИБЕР

Регистрационный номер: ЛС-002050 от 04.05.2010. Лекарственная форма: таблетки. Состав: активные вещества – фолиевая кислота – 0,4 мг; цианокобаламин (Витамин B₁₂) – 0,002 мг. Фармакологическое действие. Недостаточность фолиевой кислоты вызывает нарушенный синтез ДНК в клетке, готовящейся к репликации хромосом и делению. Механизм действия обусловлен участием фолиевой кислоты в синтезе нуклеиновых кислот при делении клеток, а также участием в качестве кофактора в синтезе пуринов и пиримидинов, что делает ее решающим фактором в формировании ЦНС плода, формирующейся на 15–28 день после оплодотворения. Превращение 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат происходит в результате присоединения метильной группы к гомоцистеину с образованием метионина под действием метионинсинтазы. В этом процессе витамин B₁₂ участвует в качестве лимитирующего кофактора, поэтому недостаточность витамина B₁₂ аналогична по эффектам дефициту фолиевой кислоты; кроме того, витамин B₁₂ участвует в захвате фолиевой кислоты клетками, поэтому в случае дефицита витамина B₁₂ клетки испытывают дефицит фолиата. Действие препарата Фолибер заключается в преодолении метаболической блокады, наблюдающейся у матерей детей с дефектами нервной трубки. Природа метаболической блокады заключается в метаболизме незаменимой аминокислоты метионина, при котором фолат и витамин B₁₂ являются ключевыми элементами, ответственными за повторное метилирование гомоцистеина в метионин. 400 микрограмм фолиевой кислоты является минимальной эффективной суточной дозой, рекомендованной центрами по профилактике заболеваний (США, Великобритания и Австралия) здоровым женщинам в качестве дополнительного суточного потребления в целях предупреждения развития дефектов нервной трубки у плода. Рекомендованная суточная норма потребления витамина B₁₂ составляет 2 микрограмма. Фармакокинетика: фолиевая кислота быстро всасывается в тонкой кишке, подвергается восстановлению и метилированию до 5-метилтетрагидрофолата. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 30–60 минут. Средний период полувыведения витамина B₁₂ составляет около 6 дней. Кроме того, витамин B₁₂ проникает через плаценту и присутствует в материнском молоке. Показания к применению. Профилактика дефицита фолиевой кислоты и витамина B₁₂ (цианокобаламина) у женщин детородного возраста на этапах планирования беременности (не менее 1 месяца до зачатия), и I-й триместр беременности, для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода. Противопоказания. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. С осторожностью. Таблетка содержит 23 мг лактозы, которые необходимо учитывать пациентам с галактоземией, с недостаточностью лактазы, с нарушением всасывания глюкозы или галактозы. Способ применения и дозы. По 1 таблетке в день, до еды. Побочное действие. Возможны аллергические реакции. Особые указания. Фолибер не влияет на способность управлять автомобилем и механизмами. Форма выпуска. По 28 таблеток в блистере. Каждый блистер с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Срок годности 2 года. Условия хранения. В сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Производитель:
«ИТАЛФАРМАКО» С.п.А. – Италия 20126, Милан, Виале Фульвио Тести, 330.
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ»:
115432, Москва, Проспект Андропова 18, корп. 6, офис 4-01. Тел.: (495) 933-14-58, факс: (495) 926-56-58. www.italfarmaco.ru

ITALFARMACO

Данная информация не является медицинской рекомендацией. Не предназначена для использования в коммерческих целях. Для получения информации о препарате и его применении, пожалуйста, обратитесь к врачу. © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ТРОМБОЗЫ. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Нарушения сердечного ритма в условиях физиологической гиперкоагуляции во время беременности существенно увеличивают риски кардиоэмболических осложнений. Наличие фибрилляции предсердий во время беременности в условиях дополнительных факторов риска, включая инсульты и тромбоэмболические атаки в анамнезе, клапанных пороков сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца или явлений сердечной недостаточности требует обязательного применения антикоагулянтов на протяжении всего периода гестации. Наличие генетической и/или приобретенной тромбофилии может многократно повышать риски тромбоэмболий у женщин с нарушением сердечного ритма во время беременности.

Ключевые слова

Нарушения сердечного ритма, тромбоэмболизм, материнская смертность, антикоагулянтная терапия, тромбофилия.

Статья поступила: 04.02.2016 г.; в доработанном виде: 24.02.2016 г.; принята к печати: 09.03.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. Нарушения сердечного ритма и тромбозы. Антикоагулянтная терапия у беременных с нарушениями ритма сердца. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 50-61.

HEART RHYTHM DISORDERS AND THROMBOSIS. ANTICOAGULANT THERAPY OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PREGNANCY

Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Heart rhythm disorders during pregnancy significantly increase the risk of the cardioembolism in terms of the hypercoagulability state of pregnant women. The presence of atrial fibrillation during pregnancy in conditions of additional risk factors, including history of stroke and thromboembolic attacks, artificial heart valves, arterial hypertension, diabetes mellitus, ischemic disease or heart failure require anticoagulant therapy during all pregnancy. Acquired or genetic forms of thrombophilia also can increase the risk of thromboembolism in women with cardiac arrhythmias during pregnancy.

Key words

Heart rhythm disorders, cardiac arrhythmias, thromboembolism, maternal death, anticoagulant therapy, thrombophilia.

Received: 04.02.2016; in the revised form: 24.02.2016; accepted: 09.03.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O. Heart rhythm disorders and thrombosis. Anticoagulant therapy of cardiac arrhythmias in pregnancy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 50-61 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A. D.).

Введение

Классическим фактором риска артериальных тромбоэмболических осложнений является фибрилляция предсердий. Частота фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом: в то время как у лиц моложе 60 лет мерцательная аритмия обнаруживается менее чем у 1%, то в возрасте старше 80 лет – у 6% пациентов, а в среднем в общей популяции она составляет 0,4% [15]. Наиболее часто фибрилляция предсердий развивается у пациентов с заболеваниями сердца: хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями клапанов сердца. Фибрилляция предсердий при отсутствии легочно-сердечной патологии (изолированная фибрилляция предсердий) составляет 12-30% от общего числа пациентов с этим нарушением ритма. В настоящее время наблюдается стремительный рост этой патологии. Это связано, с одной стороны, с увеличением заболеваемости гипертонической болезнью, ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, то есть патологиями, при которых повышается риск развития фибрилляции предсердий. С другой стороны, увеличивается процент пожилого населения, которое более склонно к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий. Патогенетической основой развития мерцательной аритмии при сердечной недостаточности является диастолическая дисфункция и формирование интерстициального фиброза. В то же время растет частота фибрилляции предсердий, связанной с поражением клапанов сердца вследствие увеличения в популяции частоты дегенеративных процессов клапанов сердца, в т.ч. и в результате аутоиммунных заболеваний, в частности антифосфолипидного синдрома, для которых характерны нарушения функции клапанов сердца.

Патогенетическими факторами развития артериальных тромбоэмболических осложнений при фиб-

рилляции предсердий являются активация коагуляции, эндотелиальная дисфункция, стаз в полости измененного левого предсердия (то есть все три компонента триады Вирхова). Фибрилляция предсердий сопровождается активацией коагуляции, тромбоцитарного звена гемостаза, повреждениями эндотелия и формированием эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с фибрилляцией предсердий выявляется повышение маркеров тромбофилии F1+2 [13], D-димера [26]. Об активации эндотелия свидетельствует увеличение концентрации в плазме крови vWF [21].

Интересно, что фибрилляция предсердий может быть не только самостоятельной причиной артериальных тромбоэмболических осложнений, но и служить маркером других заболеваний, при которых повышается риск артериальных тромбозов. Состояние гиперкоагуляции, связанное с фибрилляцией предсердий, уже само по себе может способствовать развитию тромбозов. Так, более чем в 25% случаев развитие инсульта у пациентов с мерцательной аритмией связано не с кардиальной эмболией, а с атеротромбозом из проксимальных отделов аорты и поражением непосредственно сосудов головного мозга [3].

Фибрилляция предсердий является важнейшим независимым фактором риска инсульта, при этом риск по сравнению с общей популяцией повышается в 4-5 раз [39]. В среднем у пациентов с мерцательной аритмией риск инсульта составляет 3% в год [20]. При этом риск значительно выше у пациентов с инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе (10-12% в год) и у пациентов с митральным стенозом. В настоящее время считается, что риск развития инсульта одинаковый у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой мерцательной аритмии.

Оценка риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий была разработана при учете соотношения риск/польза при проведении антикоагулянтной терапии. Для более точного определения групп риска по развитию инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и для выбора тактики антикоагулянтной терапии у таких больных были разработаны специальные шкалы:

CHADS2 (включает такие критерии как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет и инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе) и более современная шкала CHA2DS2-VASc (включает такие критерии как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболические осложнения в анамнезе, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, женский пол) (см. табл. 1) [27].

Фактор риска	Шкала CHADS2: оценка в баллах	Шкала CHA2DS2-VASc: оценка в баллах
Сердечная недостаточность или фракция выброса 40% и менее	1	1
Артериальная гипертензия	1	1
Возраст 75 лет и более	1	2
Сахарный диабет	1	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболические осложнения в анамнезе	2	2
Сосудистые заболевания	–	1
Возраст 65-74 года	–	1
Женский пол	–	1
Максимальная оценка	6	9

Таблица 1. Шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc, используемые для оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Примечание. Оценка 0 – низкий риск; оценка 1 – умеренный риск; оценка 2 и более – высокий риск.

В настоящее время считается, что до 90% пациентов с фибрилляцией предсердий относятся к группе высокого или умеренного риска по развитию тромбоэмболических осложнений, что требует назначения у них антикоагулянтной терапии [36]. Более того, с широким внедрением в клиническую практику Холтеровского мониторирования было показано, что фибрилляция предсердий является причиной ишемического инсульта чаще, чем было принято считать ранее. Так, при Холтеровском мониторировании у пациентов с инсультом и отсутствием нарушений сердечного ритма, по данным стандартной ЭКГ, фибрилляция предсердий дополнительно выявляется в 5-8% [24]. Таким образом, прицельное обследование пациентов с инсультом на предмет наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий позволяет расширить показания для антикоагулянтной терапии и, следовательно, возможности вторичной профилактики инсульта. Кроме того, факторы риска инсульта (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, ИБС) одновременно являются и факторами риска возникновения фибрилляции предсердий. Выявление пациентов с клиническими и эхокардиографическими факторами риска инсульта и фибрилляцией предсердий позволяет обнаружить оккультную фибрилляцию

предсердий до возникновения первого тромбоэмболического осложнения и своевременно назначить антикоагулянтную профилактику [17].

Пероральные антикоагулянты, применяемые для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: антагонисты витамина К и новые антикоагулянты

История применения долгосрочной антикоагулянтной терапии при нарушениях сердечного ритма с целью профилактики инсультов начинается с 1960-х годов, когда подобная тактика была введена для пациентов с фибрилляцией предсердий при ревматических пороках сердца. Однако научные доказательства эффективности антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий были получены только в 1990-х годах по результатам серии рандомизированных исследований. В мета-анализе этих исследований было показано, что относительный риск инсульта при применении варфарина по сравнению с плацебо снижается просто колоссально – на 62% [18]. Хотя антагонисты витамина К высоко эффективны для профилактики тромбоэмбо-

лических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, они характеризуются хорошо известными ограничениями, включая вариабельность, а иногда и непредсказуемость фармакокинетики, многочисленные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, необходимость регулярного лабораторного контроля, зависимость эффекта от индивидуальных генетических характеристик пациента, обуславливающих различия в метаболизме этой группы препаратов [35]. Кроме того, польза от снижения риска тромбоэмболических осложнений требует постоянного сопоставления с риском кровотечений. Так, в метаанализе Hart R.G. и соавт. (2007) было показано, что по сравнению с плацебо относительный риск тяжелых кровотечений при применении варфарина возрастает на 130%. Наибольшая эффективность терапии варфарином при наилучшем профиле безопасности, с точки зрения геморрагических осложнений, достигается при поддержании МНО на уровне от 2 до 3, однако, даже при тщательном контроле целевой диапазон значений МНО удается поддерживать лишь на протяжении 60% времени терапии [2]. Эти недостатки антагонистов витаминов К стали стимулом к разработке новых пероральных антикоагулянтов, которые не требуют мониторинга терапии, характеризуются предсказуемой фармакокинетикой, ограниченными лекарственными взаимодействиями и могут назначаться в фиксированных дозировках.

Согласно двум рандомизированным исследованиям SPORTIF III и SPORTIF V, в которых сравнивался прямой ингибитор тромбина ксимелагатран (36 мг 2 раза в день) и варфарин (МНО=2,0-3,0), ксимелагатран оказался, по крайней мере, столь же эффективным для профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений [1,28]. Суммарно в этих двух исследованиях ксимелагатран на 16% снижал риск инсульта (геморрагического и ишемического), системных эмболий, геморрагических осложнений летальных исходов. Несомненное преимущество ксимелагатрана заключается в отсутствии необходимости лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Однако в обоих этих исследованиях в 6% случаев выявлено повышение уровня печеночных ферментов. В связи с гепатотоксичностью ксимелагатран так и не был запущен для применения в широкую клиническую практику.

В 2010 г. длительные исследования возможностей применения новых пероральных антикоагулянтов наконец-то увенчались успехом. На основании результатов исследования III фазы RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) FDA одобрило для клинического применения дабигатрана этексилат (Прадакса, Берингер Ингельхайм) для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с невальвулярной фибрилляцией предсердий [7]. В исследовании RE-LY по оценке не меньшей эффективности двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином было включено 18113 больных. Для дабигатрана

в дозе 150 мг 2 раза в день была выявлена более высокая эффективность в отношении первичной конечной точки – частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,11% против 1,69% в год). При этом частота тяжелых кровотечений статистически значимо не различалась (3,11% против 3,36% в год). Для дозировки дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки была показана не меньшая эффективность в отношении профилактики инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,53% против 1,69%) при более низкой частоте тяжелых кровотечений (2,71% против 3,36%; $p=0,31$). При применении дабигатрана была выявлена достоверно более низкая частота внутричерепных кровоизлияний (0,23% в год для дозы 100 мг и 0,3% для дозы 150 мг соответственно против 0,74% для варфарина).

Современные рекомендации по антитромботической профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий

В таблице 2 представлены рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ESC) 2012 г. [5], Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма (APHRS) 2013 г., Американской ассоциации сердца/Американской кардиологической коллегии (AHA/ACC/HRS) 2014 г. [23], Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) 2014 г. Во всех этих рекомендациях новые оральные антикоагулянты предлагаются в качестве препаратов выбора или альтернативы варфарину для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердца (ESC) 2012 г. у пациентов с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc 2 и более требуется терапия пероральными антикоагулянтами – варфарином или пероральными антикоагулянтами, не относящимися к антагонистам витамина К. У пациентов с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc , равной единице, терапия пероральными антикоагулянтами рекомендуется с учетом рисков кровотечений и предпочтений пациента. У пациентов моложе 65 лет при отсутствии других факторов риска (включая женщин) (то есть у мужчин с оценкой 0 по шкале CHA2DS2-VASc или у женщин с оценкой 1) антикоагулянтная терапия не рекомендуется. Отдельно следует обратить внимание на то, что ацетилсалициловая кислота более не рекомендуется в качестве альтернативы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Оценка риска кровотечений, связанных с применением пероральных антикоагулянтов

Оценка риска кровотечений представляет собой сложную проблему, которую каждый раз необходимо

Рекомендации	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
	CHA2DS2-VASc ≥ 2	CHA2DS2-VASc =1	CHA2DS2-VASc=0
ESC 2012	NOAC	NOAC	Антикоагулянты не требуются
	Варфарин как альтернатива		
APHRS 2013	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	NOAC (дабигатран/апиксабан) Варфарин/ривароксабан (альтернатива)	Антикоагулянты не требуются
АНА/ACC/HRS 2014	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин) (класс I)	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин) или профилактика может не назначаться, или возможно назначение аспирина (класс IIb)	Антикоагулянты не требуются (класс IIa)
NICE 2014	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	Женщины: антикоагулянты не требуются	Антикоагулянты не требуются
		Мужчины: возможно назначение пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	

Таблица 2. Рекомендации ведущих мировых кардиологических сообществ по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Примечание. NOAC – пероральные антикоагулянты, не относящиеся к антагонистам витамина К.

учитывать при назначении антикоагулянтов. Многие факторы риска геморрагических осложнений одновременно являются и факторами риска ишемического инсульта. В 2010 г. была предложена шкала HAS-BLED, которая затем была валидизирована и в настоящее время предлагается для использования в большинстве международных клинических рекомендаций [30].

Шкала HAS-BLED включает следующие факторы риска кровотечений:

- Артериальная гипертензия (неконтролируемое систолическое артериальное давления ≥ 160 мм рт. ст.);
- Нарушение функции почек;
- Нарушение функции печени;
- Инсульт в анамнезе;
- Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним;
- Лабильные значения МНО;
- Пожилой возраст;
- Одновременно применяемые лекарственные препараты;
- Злоупотребление алкоголем.

Каждый из перечисленных факторов риска оценивается в 1 балл. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED может составлять от 0 до 9. При оценке по шкале HAS-BLED в 3 и более нужна особо тщательная оценка соотношения риска и пользы при назначении антикоагулянтной терапии, хотя сама по себе оценка по шкале HAS-BLED не является причиной для отмены антитромботических препаратов.

Сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов

Краткий обзор результатов основных рандомизированных исследований III фазы по применению перо-

ральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий представлен в таблице 3.

В отношении первичной конечной точки (комбинированный показатель риска инсульта и тромбоэмболий) в исследовании RE-LY и ARISTOTLE [22] была показана более высокая эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день или 2,5 мг 2 раза в день (которая применялась у пациентов, подходивших под два или более из следующих критериев: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, сывороточный креатинин $>1,5$ мг/дл) по сравнению с варфарином. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг в сут. (15 мг при клиренсе креатина 30–49 мл/мин.) и эдоксабан в дозе 60 мг или 30 мг (у пациентов с СКФ 30–50 мл/мин., массой тела <60 кг или одновременно применяющих ингибиторы гликопротеина р) оказались не менее эффективными по сравнению с варфарином. Что касается вторичных конечных точек, только для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день было выявлено статистически значимое снижение риска ишемического инсульта, тогда как назначение эдоксабана 30 мг сопровождалось более высоким риском ишемических инсультов по сравнению с варфарином. Все остальные препараты (ривароксабан 20 мг, дабигатран 110 мг 2 раза в сут. эдоксабан 60 мг, апиксабан 5 или 2,5 мг 2 раза в сут.) показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином с точки зрения снижения риска ишемического инсульта. Для всех изученных новых пероральных антикоагулянтов был показан более низкий риск геморрагического инсульта по сравнению с варфарином [29]. Для всех новых антикоагулянтов была показана тенденция к снижению летальности от любых причин по сравнению с варфарином, что было

Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки		
	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Летальность от любых причин
Дабигатран 150 мг <i>ОР=0,66 (95% ДИ 0,53-0,82)</i>	Дабигатран 150 мг <i>ОР=0,76 (95% ДИ 0,6-0,98)</i>	Дабигатран 150 мг <i>ОР=0,26 (95% ДИ 0,14-0,49)</i>	Эдоксабан 30 <i>ОШ=0,87 (95% ДИ 0,79-0,96)</i>
Апиксабан <i>ОШ=0,79 (95% ДИ 0,66-0,95)</i>	Апиксабан ОШ=0,92 (95% ДИ 0,74-1,12)	Дабигатран 110 мг <i>ОР=0,31 (95% ДИ 0,17-0,56)</i>	Апиксабан <i>ОШ=0,89 (95% ДИ 0,8-0,99)</i>
Эдоксабан 60 ОШ=0,87 (95% ДИ 0,73-1,04)	Ривароксабан ОШ=0,94 (95% ДИ 0,75-1,17)	Эдоксабан 30 <i>ОШ=0,33 (95% ДИ 0,22-0,50)</i>	Ривароксабан ОШ=0,85 (95% ДИ 0,70-1,02)
Ривароксабан ОШ=0,88 (95% ДИ 0,75-1,03)	Эдоксабан 60 ОШ=1,00 (95% ДИ 0,83-1,19)	Апиксабан <i>ОШ=0,51 (95% ДИ 0,35-0,75)</i>	Дабигатран 150 мг ОР=0,88 (95% ДИ 0,77-1,00)
Дабигатран 110 мг ОР=0,91 (95% ДИ 0,74-1,11)	Дабигатран 110 мг ОР=1,11 (95% ДИ 0,89-1,4)	Эдоксабан 60 <i>ОШ=0,54 (95% ДИ 0,38-0,77)</i>	Дабигатран 110 мг ОР=0,91 (95% ДИ 0,748-1,03)
Эдоксабан 30 ОШ=1,13 (95% ДИ 0,96-1,34)	Эдоксабан 30 ОШ=1,41 (95% ДИ 1,19-1,67)	Ривароксабан <i>ОШ=0,59 (95% ДИ 0,37-0,93)</i>	Эдоксабан 60 ОШ=0,92 (95% ДИ 0,83-1,01)

Таблица 3. Оценка эффективности пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, по сравнению с варфарином в исследованиях RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 [12,17,33].

Примечание. ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Курсивом выделены препараты, для которых были получены статистически значимые различия по сравнению с варфарином.

связано со снижением риска фатальных кровотечений и тромбоэмболий, однако статистически значимые различия были получены только для эдоксабана в дозе 30 мг в сут.

Что касается безопасности терапии, в отношении первичной конечной точки (тяжелые кровотечения) были выявлены статистически значимые преимущества дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день (ОР = 0,8, 95% ДИ 0,69-0,93), эдоксабана 30 и 60 мг в сут. и апиксабана 5 мг 2 раза в сут. по сравнению с варфарином. В то же время, значимых различий, с точки зрения риска тяжелых кровотечений, для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и ривароксабана 20 мг в день по сравнению с варфарином выявлено не было. При рассмотрении вторичных конечных точек, характеризующих безопасность антикоагулянтной терапии, было показано следующее. Для всех NOAC было показано достоверное снижение риска внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином (ривароксабан 20 мг: ОШ 0,67, 95% ДИ 0,47-0,93, дабигатран 110 мг: ОР 0,31, 95% ДИ 0,2-0,47; дабигатран 150 мг: ОР 0,4, 95% ДИ 0,27-0,6). Для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и эдоксабана в дозе 60 мг в сут. был выявлен более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,5, 95% ДИ 1,19-1,89 для дабигатрана и ОШ 1,23, 95% ДИ 1,02-1,5 для эдоксабана). При применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день повышения риска желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином выявлено не было. Кроме того, применение дабигатрана в обеих дозировках было связано с увеличением риска инфаркта миокарда по сравнению с варфарином (ОР 1,38 и 1,35 соответственно для доз 150 и 110 мг). Механизмы этого явления пока остаются не ясны.

Персональный подход к выбору антикоагулянтной терапии

Таким образом, в исследованиях новые пероральные антикоагулянты показали, по крайней мере, не меньшую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином. Более того, была выявлена тенденция к снижению риска геморрагического инсульта и внутричерепных кровоизлияний при применении NOAC по сравнению с варфарином. Однако каждый из новых антикоагулянтов обладает своими уникальными свойствами, что может влиять на выбор терапии у каждого конкретного пациента. Так, у пациентов с крайне высоким риском инсультов, например, при рецидивирующих инсультах на фоне терапии варфарином, можно рассмотреть назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. Однако такая терапия характеризуется сходным с варфарином риском массивных кровотечений, в частности кровотечений из желудочно-кишечного тракта. У пациентов с высоким риском кровотечений (оценка по шкале HAS-BLED 3 и более) выбор можно сделать в пользу эдоксабана, апиксабана или дабигатрана в дозе 100 мг 2 раза в сут., так как эти схемы характеризуются меньшим риском геморрагических осложнений. Однако применение эдоксабана в дозе 30 мг связано с большим риском кровотечений. Пациентам, которые предпочитают принимать препарат один раз в день, например, в связи с необходимостью одновременно принимать большое количество препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, можно рекомендовать ривароксабан или эдоксабан [9,29].

Особую проблему представляют пациенты с хроническими заболеваниями почек, для которых характерен как повышенный риск инсультов, так и высокий

риск кровотечений. Уровень выведения через почки значительно варьирует при сравнении NOAC и составляет 80% для дабигатрана, 33% для ривароксабана, 25% для апиксабана и 50% для эдоксабана. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин.) доза дабигатрана должна быть снижена со 150 до 110 мг 2 раза в день, а при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. и у пациентов, находящихся на гемодиализе, назначения дабигатрана следует избегать (дабигатран выводится при гемодиализе). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин.) дозу ривароксабана следует снизить с 20 до 10 мг в сут., а при клиренсе креатинина менее 15 мл/ч применение ривароксабана не показано. У пациентов с двумя или более факторами риска повышенной экспозиции апиксабана (масса тела менее 60 кг, возраст более 80 лет, сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл) дозу следует снизить с 5 до 2,5 мг 2 раза в сут. В анализе в подгруппах исследования ARISTOTLE была показана более высокая эффективность апиксабана по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта и снижения летальности, вне зависимости от функции почек. Более того, применение апиксабана по сравнению с варфарином было связано с меньшим риском тяжелых кровотечений, вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, а относительное снижение риска тяжелых кровотечений для апиксабана было даже более выраженным при СКФ < 50 мл/мин. В то же время в исследовании ROCKET-AF не было выявлено значимых различий между варфарином и ривароксабаном в дозе 15 мг в сут. по частоте инсультов и тяжелых кровотечений [14].

Нарушения сердечного ритма во время беременности

В условиях состояния гиперкоагуляции, характерной для беременности, при оценке риска тромбоэмболических осложнений важно оценивать не только известные факторы риска ВТЭ (в частности, возраст старше 35, дегидратация, ожирение, курение, преэклампсия, генетическая и приобретенная тромбофилия т.д.), но и тромбоэмболические риски, связанные с состоянием сердечно-сосудистой системы, в т.ч. дилатацию камер сердца, наличие врожденных или приобретенных пороков сердца, нарушений сердечного ритма. Благодаря успехам в области кардиохирургии все больше пациентов со врожденными пороками сердца достигают детородного возраста и пополняют когорту беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя в последние несколько десятилетий отмечается устойчивая тенденция к снижению частоты ревматических пороков сердца, неуклонно возрастает частота выявления ИБС у женщин детородного возраста. Это обусловлено стремлениями к реализации детородной функции в более позднем возрасте, а также увеличением распространенности таких факторов риска, как сахарный диабет, курение, ожирение,

артериальная гипертензия. В настоящее время тромбоэмболические осложнения являются ведущей причиной материнской смертности. По данным крупного проспективного исследования по исходам беременности с сердечно-сосудистыми заболеваниями (CARPREG) среди 562 беременных, у 75% были врожденные заболевания сердца, а у 25% – приобретенные, было зарегистрировано три летальных исхода и четыре случая эмболического инсульта [34]. Тромбоэмболические осложнения представляют основной риск во время беременности у пациенток с заболеваниями сердца. Если частота тромбоэмболических осложнений в общей популяции во время беременности составляет 1 на 1000–2000 беременностей, риск тромбозов у пациенток с заболеваниями сердца, по данным исследованию ZAHARA, в которое было включено 2500 пациенток, повышается в 50 раз [11,16].

Во время беременности, даже при отсутствии структурных аномалий сердца, отмечается тенденция к тахикардии, а также к возникновению наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, однако в основном эти изменения носят доброкачественный характер. Имеющиеся наблюдения также свидетельствуют об увеличении частоты возникновения наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии во время беременности [4,37]. Подобные эпизоды желудочковой экстрасистолии бывают нередко ассоциированы с физической нагрузкой и эмоциональным стрессом, то есть обусловлены катехоламинергическими влияниями, и поддаются терапии бета-блокаторами. По данным Международного регистра пациентов с удлинением интервала QT, было выявлено увеличение риска кардиальных осложнений (включая летальные исходы, внезапную остановку сердца, обморочные состояния) в послеродовом периоде, в то время как во время беременности физиологическая тахикардия оказывает протективный эффект у этой группы больных [32]. К счастью, большинство нарушений сердечного ритма во время беременности возникают при отсутствии структурных аномалий сердца и хорошо переносятся. Важным профилактическим фактором является профилактика синдрома нижней полой вены, в условиях которого происходит сдавление нижней полой вены беременной маткой при положении женщины на спине. Это приводит к уменьшению сердечного выброса и возникновению рефлексорной синусовой брадикардии. Женщинам детородного возраста с нарушениями сердечного ритма необходимо рекомендовать катетерную абляцию до планирования беременности. Выраженность АВ-блокады у пациенток с нераспознанными врожденными патологиями АВ-узла во время беременности может возрастать. Рекомендуется установка временного кардиостимулятора при наличии прогрессирующей симптомной АВ-блокады во время беременности или перед родами при наличии бессимптомной АВ-блокады. По возможности процедуру следует планировать после 8 нед. беременности после завершения органогенеза.

Возможности применения антиаритмической терапии во время беременности

Большинство антиаритмических препаратов во время беременности рассматриваются как относительно безопасные. Наиболее важные исключения составляют фенитоин, амиодарон и атенолол (категория D по FDA). Фенитоин (антиаритмик IB-класса) ассоциируется с возникновением тяжелых врожденных аномалий у плода. Применение амиодарона (антиаритмик III класса) связано с возникновением гипотиреоза, задержкой роста у плода и преждевременными родами. В связи с этим амиодарон назначается во время беременности только в условиях жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Бета-блокаторы (антиаритмики II класса) в течение многих лет применения доказали свою безопасность во время беременности. Однако при использовании атенолола было показано увеличение частоты задержки роста плода, в основном, при его применении в первом триместре [25].

При наличии наджелудочковой тахикардии в первую очередь необходимо попытаться купировать симптомы при помощи вазовагальных проб, что позволяет снизить необходимость в назначении антиаритмиков. Препаратом первого выбора для купирования наджелудочковой тахикардии служит внутривенный аденозин, для которого не было отмечено неблагоприятных влияний на частоту сердечных сокращений у плода. Внутривенного ведения верапамила следует избегать в связи с описанными случаями брадикардии у матери и плода, блокад и гипотензии. Для длительной терапии наджелудочковых тахикардий наиболее длительный опыт безопасного применения накоплен для дигоксина, однако этот препарат малоэффективен у пациентов с подобными нарушениями ритма. Кардиоселективный бета-блокатор метопролол не связан с возникновением задержки роста у плода и может рассматриваться в качестве препарата первого выбора у этой группы больных, однако назначение бета-блокаторов следует отложить до второго триместра беременности. При возникновении стабильной желудочковой тахикардии в условиях кардиомиопатии лечение можно начать со внутривенного введения лидокаина. При ограниченной эффективности такая тактика, тем не менее, характеризуется высокой безопасностью. Более эффективно может быть внутривенное введение прокаинамида, что также является безопасным при беременности. При возникновении идиопатической желудочковой тахикардии при отсутствии структурных аномалий сердца эффективным может быть внутривенное введение бета-блокаторов. При возникновении любой нестабильной тахикардии необходимо помнить о важности стабильного артериального давления для жизнедеятельности плода. Накоплен опыт проведения процедур дефибрилляции во время беременности, который свидетельствует о низкой частоте осложнений. В связи с риском транзиторного

дистресса у плода дефибрилляция должна выполняться в условиях мониторинга состояния плода.

Антикоагулянтная терапия при нарушениях сердечного ритма во время беременности

Особо важное значение во время беременности при наличии нарушений сердечного ритма имеет антикоагулянтная терапия. Даже при физиологической беременности риск тромбозов повышается в 6-10 раз. Наличие нарушений сердечного ритма в условиях физиологической гиперкоагуляции во время беременности может существенно увеличить риски кардиоэмболических осложнений. Наличие фибрилляции предсердий во время беременности в условиях дополнительных факторов риска, включая инсульты и тромбоэмболические атаки в анамнезе, наличие митрального стеноза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца или явлений сердечной недостаточности требует обязательного применения антикоагулянтов на протяжении всего периода гестации. Препаратами выбора во время беременности являются низкомолекулярные гепарины. Варфарин ассоциируется с тератогенными эффектами, аномалиями ЦНС и геморрагическими осложнениями у плода, в связи с чем его назначение возможно лишь у пациенток с искусственными клапанами сердца и крайне высоким риском тромботических осложнений. В доклинических исследованиях были выявлены тератогенные эффекты новых пероральных антикоагулянтов, в связи с чем беременность была строгим критерием исключения при проведении клинических исследований с использованием этих препаратов. Пациенткам, получающим новые антикоагулянты, в настоящее время рекомендуется переход на низкомолекулярные гепарины еще на этапе планирования беременности.

Выбор антикоагулянтной терапии при наличии приобретенных пороков сердца и нарушениях сердечного ритма во время беременности

Митральный и аортальный стеноз. Существует два клапанных порока сердца, которые ассоциированы с наибольшим риском тромбоэмболических осложнений, как во время беременности, так и вне беременности: митральный стеноз (чаще ревматического характера) и стеноз трикуспидального клапана, который возникает вследствие ревматического поражения или вследствие наличия врожденных аномалий клапанного аппарата. Частота митрального стеноза варьирует от 0,02% в развитых странах до 0,5% в развивающихся странах (например, в Индии). Поражения митрального клапана при ревматической болезни завершаются формированием митрального стеноза или митральной недостаточности. При обоих вариантах этих пороков митрального клапана наблюдается дилатация

левого предсердия, что значительно повышает риск трепетания и фибрилляции предсердий. В связи с риском сгущивания крови в предсердиях и развития аритмий многие пациенты уже с умеренной степенью стеноза митрального или трикуспидального клапана даже в условиях синусового ритма получают постоянную пероральную антикоагулянтную терапию. Крайне часто первым проявлением митрального стеноза являются нарушения мозгового кровообращения, связанные со вновь возникшими нарушениями сердечного ритма. При наличии постоянной формы фибрилляции предсердий или пароксизмальных эпизодов фибрилляции/трепетания предсердий постоянная антикоагулянтная терапия показана при любой степени клапанного стеноза. При слабой выраженности стеноза (площадь $>1,6 \text{ см}^2$) и дилатации левого предсердия ($<3,9 \text{ см}$) и при отсутствии нарушений сердечного ритма в анамнезе для тромбопрофилактики возможно изолированное применение аспирина. Во время беременности пациентки, ранее получавшие варфарин, должны быть переведены на терапевтические дозы НМГ, а женщины, получавшие аспирин, должны получать профилактические дозы НМГ.

Аортальный стеноз. Другие обструктивные поражения клапанного аппарата сердца, например, аортальный стеноз, сами по себе не сопряжены с высоким риском тромбообразования в связи с высокой скоростью кровотока через клапан. При оценке риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с аортальным стенозом необходимо учитывать выраженность кальцификации и утолщения клапана, а также размер и функцию левого желудочка. При наличии выраженного кальциноза клапана, значительной дилатации левого предсердия ($>6,2 \text{ см}$) и фракции выброса менее 40% во время беременности необходима тромбопрофилактика НМГ при необходимости в сочетании с аспирином.

Митральная недостаточность. Наиболее частыми причинами митральной недостаточности служат пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация, дилатация кольца митрального клапана, а также инфекционный эндокардит. Вне зависимости от этиологии, при наличии выраженной митральной регургитации создаются условия для дилатации левого предсердия и развития нарушений сердечного ритма, что требует назначения антитромботической профилактики.

Аортальная недостаточность часто развивается в условиях дилатации клапанного кольца вследствие аортопатий или заболеваний соединительной ткани, например, при синдроме Марфана. Кроме того, аортальная недостаточность может быть проявлением порока аортального клапана (двустворчатый аортальный клапан) или развиться вследствие эндокардита. При решении о назначении тромбопрофилактики у пациентов с аортопатией необходимо взвешивать преимущества антикоагулянтной профилактики и риска диссекции аорты у таких пациентов.

Ишемическая болезнь сердца. В последние годы острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда и диссекцию коронарных артерий, становятся все более частой причиной смертей от сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. Вне беременности пациенты с проявлениями ИБС в анамнезе и пациенты, перенесшие вмешательства на коронарных артериях, традиционно получают двойную антитромботическую терапию: аспирин в сочетании с клопидогрелом. Применение аспирина в дозах до 150 мг в настоящее время признано безопасным на всех сроках беременности. В то же время клопидогрел проникает через плаценту, и описаны лишь единичные случаи его безопасного применения во время беременности [8].

Приобретенные дилатационные кардиомиопатии в молодом возрасте наиболее часто бывают связаны с вирусными миокардитами, воздействием токсических веществ и лекарственных препаратов, а также с кардиомиопатией беременных. Вне зависимости от этиологического фактора, даже небольшое снижение функции левого желудочка грозит дальнейшим прогрессированием сердечной недостаточности во время беременности. В условиях выраженной дилатации левого желудочка или левого предсердия создаются условия для стаза крови в полостях сердца, что повышает тромботические риски. Риск тромбоэмболических осложнений в условиях дилатационных кардиомиопатий усугубляется еще и за счет фоновой эндотелиальной дисфункции, характеризующейся снижением антитромботических свойств эндотелия, и повышения адгезивных свойств тромбоцитов. Многие пациенты с дилатационной кардиомиопатией и низкой фракцией выброса (менее 40%) получают постоянную антикоагулянтную терапию варфарином даже при отсутствии других факторов тромботического риска. Пациенткам с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса менее 40% беременность противопоказана в связи с крайне высоким риском летальных исходов. В случае пролонгирования беременности у таких больных терапия НМГ является обязательной. У пациенток с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса более 40% во время беременности требуется назначение аспирина в дозах 75 мг в сут. или НМГ.

Кардиомиопатия, связанная с беременностью, определяется как идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся систолической дисфункцией и недостаточностью левого желудочка, которая развивается в течение последнего месяца беременности и в течение пяти месяцев после родов. Это состояние является диагнозом-исключением, при котором должны быть исключены другие причины кардиомиопатии. Кардиомиопатия, связанная с беременностью, может остро дебютировать с формированием отека легких или проявляться прогрессирующими симптомами сердечной недостаточности. При этой патологии существенно возрастает риск тромбоэмболических осложнений, в связи с чем во время беременности таким пациенткам требуется назначение НМГ, а в послеродовом периоде – переход

на непрямые антикоагулянты. Приблизительно у 50% пациенток в течение 6 мес. наблюдается восстановление функции левого желудочка. Однако в течение всего этого времени требуется антикоагулянтная терапия. При планировании последующей беременности необходимо помнить о том, что риск рецидива кардиомиопатии составляет 50% и особенно повышен у пациенток с остаточными нарушениями функции левого желудочка. При персистирующих нарушениях функции левого желудочка и фракции выброса менее 50% беременность считается противопоказанной. Если пациентка настаивает на пролонгировании беременности, на протяжении всего периода гестации показана терапия НМГ. При нормальной функции левого желудочка возможно изолированное применение аспирина.

Наследственная дилатационная кардиомиопатия характеризуется дилатацией и дисфункцией как левого, так и правого желудочка и высоким риском нарушений сердечного ритма. Такие пациенты нередко получают постоянную антикоагулянтную терапию варфарином и должны быть переведены на НМГ во время беременности.

Наследственная гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее частой формой наследственной кардиомиопатии и выявляется с частотой 1 на 500. Это заболевание характеризуется ассиметричной гипертрофией преимущественно левого желудочка, реже – правого желудочка. Часто встречается гипертрофия базальных отделов межжелудочковой перегородки, что может вызывать обструкции выходного тракта левого желудочка. Для гипертрофической кардиомиопатии характерны структурные аномалии миокарда, что приводит к систолической и диастолической дисфункции. Диастолическая дисфункция обуславливает формирование дилатации левого предсердия и развитие предсердных аритмий, которые при данной патологии встречаются примерно в 30% случаев. При наличии предсердных аритмий в анамнезе пациентам с гипертрофической кардиомиопатией требуется постоянная терапия варфарином, которая должна быть заменена на НМГ во время беременности.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка представляет собой редкую врожденную кардиомиопатию, характеризующуюся дилатацией правого желудочка и злокачественными желудочковыми аритмиями (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть). Реже развиваются предсердные аритмии. Многим таким пациентам проводится имплантация кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения внезапной сердечной смерти. Со временем у таких больных происходит прогрессирующее ремоделирование правого желудочка, развивается его дилатация и дисфункция. При наличии дилатации правого желудочка и пароксизмальных желудочковых нарушений сердечного ритма показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином, которая должна быть заменена на НМГ во время беременности.

Выбор антикоагулянтной терапии при врожденных пороках сердца и нарушениях сердечного ритма во время беременности

Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки представляют собой наиболее частые виды врожденных пороков, которые составляют около 10% в их структуре. В большинстве случаев эти пороки выявляются и корригируются в детстве, однако дефекты межпредсердной перегородки нередко обнаруживаются во взрослом возрасте, особенно во время беременности. При любом виде дефектов межпредсердной перегородки создаются условия для сброса крови слева направо, что приводит к перегрузке правых отделов сердца и дилатации правого предсердия и правого желудочка. В свою очередь, это создает условия для возникновения предсердных аритмий. Пациентки с дефектами межпредсердной перегородки при отсутствии аритмий в анамнезе должны получать аспирин в течение беременности, однако при наличии указаний на предсердные нарушения ритма сердца во время беременности показано назначение НМГ.

Большинство дефектов межжелудочковой перегородки также выявляется и корригируется в раннем детстве. У взрослых основным последствием этой группы пороков являются предсердные нарушения ритма. При наличии постоянных или персистирующих аритмий такие пациенты должны получать длительную терапию варфарином и требуют перевода на НМГ во время беременности.

Транспозиция магистральных сосудов. У пациентов, перенесших коррекцию транспозиции магистральных сосудов, несмотря на восстановление физиологической направленности кровотока, сохраняются анатомические аномалии. С течением времени у таких больных развивается гипертрофия и дилатация левого желудочка и часто возникают предсердные нарушения ритма. При фракции выброса более 50% во время беременности возможно изолированное назначение аспирина, однако при наличии нарушений сердечного ритма показана терапия НМГ. Все пациентки, получавшие варфарин до беременности, должны быть переведены на НМГ.

Аномалия Эбштейна – это врожденный порок развития трикуспидального клапана, при котором он смещается апикально в правый желудочек. В результате происходит «атриализация», уменьшение функционального размера и полости правого желудочка. У большинства пациентов эта аномалия сочетается с открытым овальным окном или мелкими дефектами межпредсердной перегородки. Нередко у таких больных обнаруживаются дополнительные электрофизиологические пути, обуславливающие высокую частоту предсердных нарушений сердечного ритма. При выраженных формах смещения трикуспидального клапана происходит существенное снижение функциональных свойств правого желудочка и развитие рестриктивной кардиомиопатии. Постепенно развивается сердечная

недостаточность и выраженная регургитация трикуспидального клапана. В результате формируется синий порок сердца за счет право-левого сброса через открытое овальное отверстие (ООО) или дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). У этой гетерогенной группы больных с разной выраженностью аномалий Эбштейна антикоагулянтная терапия должна каждый раз подбираться индивидуально.

Кровообращение Фонтена. Операция Фонтена – это паллиативная операция, производящаяся в условиях некорригируемого дефекта правого желудочка (например, при его атрезии), которая обеспечивает нормальную работу малого круга кровообращения путем создания шунта между легочными артериями и правым предсердием. В условиях кровообращения Фонтена кровь попадает в легочные артерии пассивно за счет отрицательного давления, создаваемого в грудной клетке при дыхании. В результате создаются условия для сладжа крови, что сочетается с характерными аномалиями коагуляции у таких больных (активация агрегации тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, приобретенная резистентность к протрину С [38]. В результате для пациентов с кровообращением Фонтена характерна крайне высокая частота тромбозомболических осложнений – приблизительно у 20% таких больных развивается бессимптомная ТЭЛА. Большинство пациентов с после операции Фонтена получают варфарин в постоянном режиме, часть больных принимают аспирин, однако при планировании беременности у всех больных с кровообращением Фонтена необходимо назначение НМГ.

Синдром Эйзенменгера характеризуется цианозом, легочной гипертензией и право-левым сбросом крови.

Наиболее частыми причинами этого синдрома служат некорригированные дефекты предсердной и желудочковой перегородки, открытый аортальный проток. Исходно имеет место лево-правый сброс крови, что обуславливает перегрузку легочного кровотока и ремоделирование микрососудов малого круга кровообращения. В результате нарастает сопротивление в легочных артериях, развивается вторичная гипертензия в правом желудочке и формируется сброс справа налево. В условиях право-левого сброса деоксигенированной крови развивается цианоз и вторичная полицитемия, обуславливающие многогранные нарушения в системе гемостаза, включая эритроцитоз, повышение вязкости крови и дефицит железа. Протромботическое состояние, характеризующееся гиперфибриногенемией в сочетании с подавлением фибринолиза, при синдроме Эйзенменгера сочетается с повышенным риском геморрагических осложнений в связи с тромбоцитопенией вследствие подавления продукции тромбоцитов и их повышенной активации. ТЭЛА развивается у таких больных примерно в трети случаев [10]. Четких рекомендаций по антикоагулянтной терапии у таких больных до сих пор не выработано, однако при наличии тромботических осложнений в анамнезе необходима длительная антикоагулянтная терапия. Беременность у таких больных считается абсолютно противопоказанной и ассоциируется с 30-50% материнской смертностью. Шанс на рождение живого ребенка напрямую зависит от сатурации у матери и варьирует от 92% при сатурации более 90% до 12% при сатурации менее 85% [31]. В случае категорического отказа от прерывания беременности больным с синдромом Эйзенменгера показана терапия НМГ в течение всей беременности.

Литература / References:

- Albers G.W., Diener H.C., Frison L., Grind M., Nevinson M., Partridge S., Halperin J.L., Horrow J., Olsson S.B., Petersen P., Vahanian A. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Feb 9; 293 (6): 690-8.
- Amouyel P., Mismetti P., Langkilde L.K., Jasso-Mosqueda G., Nelander K., Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med*. 2009 Jan; 20 (1): 63-9.
- Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F., Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990 Jul; 40 (7): 1046-50.
- Brodsky M., Doria R., Allen B., Sato D., Thomas G., Sada M. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J*. 1992 Apr; 123 (4 Pt 1): 933-41.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct; 14 (10): 1385-413.
- Cohen H., O'Brien P (eds). Disorders of thrombosis and Haemostasis in Pregnancy. Springer-Verlag. London. 2012.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361 (12): 1139-51.
- Cuthill J.A., Young S., Greer I.A., Oldroyd K. Anaesthetic considerations in a parturient with critical coronary artery disease and a drug-eluting stent presenting for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2005 Apr; 14 (2): 167-71.
- Dempfle C.E. Direct oral anticoagulants--pharmacology, drug interactions, and side effects. *Semin Hematol*. 2014 Apr; 51 (2): 89-97.
- Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007 Feb 27; 115 (8): 1039-50.
- Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W., van Lottum W.A., Voors A.A., Mulder B.J., van Dijk A.P., Vliegen H.W., Yap S.C., Moons P., Ebels T., van Velthuisen D.J. ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 19; 49 (24): 2303-11.
- Eikelboom J.W., Weitz J.I. 'Realworld' use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Lessons from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015 Jun; 113 (6): 1159-61.
- Feinberg W.M., Cornell E.S., Nightingale S.D., Pearce L.A., Tracy R.P., Hart R.G., Bovill E.G. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Stroke*. 1997 Jun; 28 (6): 1101-6.
- Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., Paolini J.F., Hankey G.J., Mahaffey K.W., Patel M.R., Singer D.E., Califf R.M. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with

- warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011 Oct; 32 (19): 2387-94.
15. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994 Aug 1; 74 (3): 236-41.
 16. Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999 Apr 10; 353 (9160): 1258-65.
 17. Haft J.I. Stroke prevention in atrial fibrillation: impact of novel oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Jun; 19(3): 241-8.
 18. Hart R.G., Benavente O., Pearce L.A. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis*. 1999 Jul-Aug; 9 (4): 215-7.
 19. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19; 146 (12): 857-67.
 20. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M., McAnulty J.H., Asinger R.W., Halperin J.L. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan; 35 (1): 183-7.
 21. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997 May; 77 (5): 407-11.
 22. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M., Keltai M., Lanas F., Lopes R.D., Lopez-Sendon J., Granger C.B., Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012 Nov; 33 (22): 2821-30.
 23. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr., Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2; 64 (21): e1-76.
 24. Liao J., Khalid Z., Scallan C., Morillo C., O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007 Nov; 38 (11): 2935-40.
 25. Lip G.Y., Beevers M., Churchill D., Shaffer L.M., Beevers D.G. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol*. 1997 May 15; 79 (10): 1436-8.
 26. Lip G.Y., Lowe G.D., Rumley A., Dunn F.G. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996 Apr; 131 (4): 724-30.
 27. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb; 137 (2): 263-72.
 28. Olsson S.B. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Nov 22; 362 (9397): 1691-8.
 29. Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding. *Semin Hematol*. 2014 Apr; 51 (2): 102-11.
 30. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov; 138 (5): 1093-100.
 31. Presbitero P., Somerville J., Stone S., Aruta E., Spiegelhalter D., Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994 Jun; 89 (6): 2673-6.
 32. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J., Hall W.J., Robinson J., Locati E.H., Schwartz P.J., Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998 Feb 10; 97 (5): 451-6.
 33. Senoo K., Lip G.Y. Comparative efficacy and safety of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Mar; 41 (2): 146-53.
 34. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M., Alvarez A.N., Mercier L.A., Morton B.C., Kells C.M., Bergin M.L., Kiess M.C., Marcotte F., Taylor D.A., Gordon E.P., Spears J.C., Tam J.W., Amankwah K.S., Smallhorn J.F., Farine D., Sorensen S. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001 Jul 31; 104 (5): 515-21.
 35. Steffel J., Luscher T.F. Vitamin K antagonists. Ready to be replaced? *Hamostaseologie*. 2012; 32 (4): 249-57.
 36. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008 Jun; 39 (6): 1901-10.
 37. Tawam M., Levine J., Mendelson M., Goldberger J., Dyer A., Kadish A. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1993 Oct 1; 72 (11): 838-40.
 38. Varma C., Warr M.R., Hendler A.L., Paul N.S., Webb G.D., Therrien J. Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18; 41 (12): 2252-8.
 39. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Mar; 22 (3): 312-8.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Акиншина Светлана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ПГМУ И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: svetlana_akin@mail.ru. Тел.: +7(495)7885840.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Akinshina Svetlana Vladimirovna – PhD, research associate of the Ob/Gyn Department of The First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: svetlana_akin@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Мищенко А.Л., Хамани Н.М., Стулёва Н.С.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Клиническая лекция посвящена диагностическим подходам к нарушению свертывания крови у новорожденных. В работе дается клиническое обоснование разнообразных методов диагностики нарушения гемостаза, с описанием как стандартных, рутинных исследований, так и специальных методов.

Ключевые слова

Исследования гемостаза, новорожденные, коагулометры, тромбоциты, тромбоэластограмма, коагулопатия.

Статья поступила: 01.02.2016 г.; в доработанном виде: 22.02.2016 г.; принята к печати: 09.03.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мищенко А.Л., Хамани Н.М., Стулёва Н.С. Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 62-73.

DIAGNOSTICS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN INFANTS

Mishchenko A.L., Khamani N.M., Stuleva N.S.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

This clinical lecture is dedicated to the diagnostic approaches of blood coagulation disorders in newborns. The work presents a clinical substantiation of different diagnostic methods of hemostasis disorders with description of routine standard methods of research and special techniques.

Key words

Hemostasis research, infants, coagulometers, platelets, thromboelastogramm, coagulopathy.

Received: 01.02.2016; in the revised form: 22.02.2016; accepted: 09.03.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mishchenko A.L., Khamani N.M., Stuleva N.S. Diagnostics of hemostasis disorders in infants. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 62-73 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Mishchenko A.L.).

Традиционно самым широко востребованным диагностическим прибором для исследования параметров свертывания крови у новорожденных детей является коагулометр. Большинство модификаций полуавтоматических и автоматических коагулометров позволяют определить параметры свертывания с использованием малых объемов крови. В качестве исследуемого образца используется, так называемая, безтромбоцитная плазма в объеме 50-100 мкл на один тест. Приготовление безтромбоцитной плазмы с помощью центрифугирования (3000 об./мин. – (2000д) – 10 мин.) обычно не представляет технических трудностей, что немало важно для этого контингента.

В зависимости от целей исследования можно построить алгоритм последовательного выполнения необходимых тестов или использовать стандартное рутинное исследование основных хронометрических показателей. При необходимости возможно расширить исследование за счет специальных тестов системы гемостаза. Современные коагулометры, кроме классических хронометрических параметров свертывания крови, позволяют оценить показатели системы гемостаза, принцип определения которых основан на использовании специальных реактивов: иммунологических, хромогенных субстратов и др.

В качестве рутинных хронометрических параметров системы гемостаза на начальном этапе исследования наиболее востребованными являются общеоценочные тесты суммарной активности факторов свертывания крови, составляющие внутренний (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ) и внешний (протромбиновое время – ПВ) пути активации гемостаза. Содержание основного субстрата свертывания

крови – фибриногена (F I) – определяется с помощью коагулометра (по методу Claus), с использованием калибровочной кривой, построенной на основе стандартных калибраторов или серийных разведений стандартного раствора с известной концентрацией фибриногена. Современные коагулометры позволяют в автоматическом режиме вычислять концентрацию фибриногена и производных протромбинового времени (протромбинового индекса – ПИ и международного нормализованного отношения – МНО).

В качестве дополнительных рутинных тестов могут быть определены показатели тромбинового времени (ТВ) и рептилазного времени (РВ) или его аналогов – анцистроновое время. Показатель тромбинового времени позволяет оценить суммарное влияние уровня гепаринемии, создаваемого за счет применения нефракционированного гепарина (НФГ) на величину этого показателя, по сравнению со стандартом, и уровень фибриногена при отсутствии гепаринемии. Для дифференциальной оценки возможного влияния гепаринемии и присутствия продуктов деградации фибрина и фибриногена на параметры коагуляции используется показатель рептилазного времени, где в качестве реактива применяется коагулаза змеиного яда, не чувствительная к присутствию в пробе гепарина (см. табл. 1).

К специальным тестам системы гемостаза, выполняемым с помощью коагулометра, следует отнести определение активности отдельных факторов свертывания крови внутреннего и внешнего путей активации системы гемостаза, а также их ингибиторов – анти-тромбина III (АТ III) и протеина С и S (РС и PS). Физиологически низкая исходная активность факторов свертывания крови, ингибиторов свертывания крови у

Название метода исследования	Обозначение	Общая характеристика метода исследования
Фибриноген	F I	Основной субстрат свертывания (метод Claus)
Активированное частичное тромбопластиновое время	АЧТВ	Характеризует активность факторов свертывания внутреннего пути активации гемостаза, уровень гепаринемии, ингибиторов свертывания
Протромбиновое время	ПВ	Характеризует активность факторов свертывания внешнего пути активации свертывания крови, дефицит витамина К, состояние печени, влияние антивитаминов К (ABK)
Протромбиновый индекс	ПИ	
Международное нормализованное отношение	МНО	
Тромбиновое время	ТВ	Характеризует содержание фибриногена (F I), уровень гепарина, ингибиторов свертывания крови (продукты деградации фибрина и фибриногена – ПДФ)
Рептилазное время (Анцистроновое время)	РВ	Характеризует содержание фибриногена (F I) и ПДФ в крови. Не чувствительно к присутствию в пробе гепарина
Факторы свертывания крови внутреннего пути активации гемостаза	F VIII F IX F XI F XII	В качестве основного реактива используется реактив АЧТВ
Факторы свертывания крови внешнего пути активации гемостаза	F II F V F VII F X	В качестве основного реактива используется реактив для определения протромбинового времени (тромбопластин-кальцевая смесь)

Таблица 1. Основные характеристики параметров системы гемостаза.

новорожденных детей предполагает высокую прогностическую ценность этих показателей в группе риска развития тромбозов и геморрагического синдрома [3].

В связи с этим специальные тесты, выполняемые с помощью коагулометра, представляют методы определения активности факторов свертывания крови (см. табл. 2). Принцип этих методов основан на оценке хронометрических параметров смеси субстратной, дефицитной по исследуемому фактору плазмы, и плазмы пациента. Для определения коагулянтной активности факторов VIII, IX, XI и XII используется реактив АЧТВ, а для определения факторов II, V, VII и X – реактив на основе тромбопластин-кальцевой смеси. Вычисление количественных параметров активности факторов свертывания производится по калибровочной кривой, построенной на основании серийных разведений нормальной донорской плазмы (пула плазм здоровых доноров), (например 100%, 50%, 25%, 12,5%, 5%, 1%) или в автоматическом режиме.

Определение ристомин-кофакторной активности F VIII:RCo проводится с помощью сравнения агрегации донорских тромбоцитов в соответствующих разведениях плазм донора и исследуемого пациента. В качестве основного реактива используются отмытые донорские тромбоциты в растворе ристоминина (ристоминина). Титры разведения (от 1:2 до 1:320 и т.д.), в которых обнаружена однотипная по времени агрегация тромбоцитов, принимаются в качестве конечной точки для исследуемого образца и титра чувствительности – для разведения донорской плазмы. В норме титры донора и исследуемого пациента совпадают. При дефиците F VIII:RCo, титр разведения в котором определена агрегация тромбоцитов – меньше донорского (например: пациент 1:2, донор 1:40), при увеличении активности F VIII:RCo титр исследуемого образца увеличивается по сравнению с

донорским титром (например, пациент 1:160, донор 1:40). Аналогичное исследование можно проводить на приборе агрегометре или на стеклянных пластинах.

Комплекс коагулянтного фактора (VIII:C), фактора Виллебранда или ристомин-кофакторной активности (F VIII:RCo) и антигена фактора VIII (F VIII:RAg) используется для дифференциальной диагностики изолированного дефицита F VIII:C (гемофилия А), болезни Виллебранда F VIII:C, F VIII:RCo и F VIII:RAg, а также критических состояний, связанных с развитием геморрагического синдрома, тромбогеморрагического синдрома при ДВС-синдроме и оценки эффективности мероприятий коррекционно-заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы и криопреципитатом. При острых поражениях печени и глубокой коагулопатии потребления, при острых и подострых формах ДВС может иметь место дефицит нескольких факторов свертывания крови. При наследственном дефиците какого-либо фактора свертывания крови у одного из родителей риск наследования фактора следует оценивать в сравнении с возрастными нормами соответствующего фактора свертывания крови (лучше в динамике наблюдения) [1].

Лабораторными показателями для первичного и последующих обследований в динамике являются увеличение показателей АЧТВ (F VIII, F IX, F XI и F XII), ПВ/МНО или уменьшение ПИ (F II, F V, F VII и F X). Увеличение тромбинового времени при острых формах ДВС-синдрома является наиболее значимым дифференциальным показателем, характеризующим прогрессирующую декомпенсацию гемостатических свойств крови [2] (см. табл. 3).

Физиологический дефицит отдельных факторов свертывания крови, исключая F VIII:C, существенно затрудняет оценку причин геморрагических проявлений у новорожденных детей. Исследование отдельных факторов свертывания крови для диагностики

Название метода исследования	Обозначение	Общая характеристика метода исследования
Антитромбин III	AT III	Ингибитор сериновых протеаз. Методы основаны на инактивации экзогенного тромбина антитромбином пробы (коагуляционные методы и хромогенные субстраты)
Протеин С	PC	Ингибиторный эффект PC в отношении FVa, FVIIIa оценивают после активации PC (коагуляционные методы и методы с использованием хромогенных субстратов).
Протеин S	PS	Участвует в активации PC последовательно. PS а
Резистентность факторов Va к активированному PC	APCR	Характеризует патологию фактора V (Leiden) и др., нарушая инактивацию FVa
Парус-тест	Система PC	Хронометрические методы с использованием специфического активатора PC. Характеризуют нарушения в системе протеина С
Д-димеры	Д-Д	Количественные методы иммунологического определения Д-димеров в крови
Ристомин-кофактор фактора Виллебранда	F VII vW:RCo (F VIII:RCo)	Характеризует ристомин-кофакторную активность плазмы (способность вызывать агрегацию донорских отмытых тромбоцитов в присутствии ристоминина)

Таблица 2. Характеристика специальных методов исследования, выполняемых с помощью коагулометров.

Общая характеристика состояния гемостаза	Удлинение		Тромбиновое время
	АЧТВ	АЧТВ и ПВ	
Период новорожденности неосложненный	+	+	-
ДВС (острые формы)	+	+	+
Дилуционная коагулопатия	+	+	+
Применение нефракционированного гепарина	+	-	+
Кровопотеря, геморрагии	+	+	-
Дефицит F II, V, X	+	+	-
Дефицит F VIII, IX, XI	+	-	-
Гипофибриногенемия	+	+/-	+

Таблица 3. Значение нарушений отдельных тестов гемостаза.

возможного наследования дефицита, имеющегося у родителей, имеет значимость только в динамике наблюдения за системой гемостаза в первый год жизни. Высокая активность F VIII:C и F VIII:RCO у новорожденных позволяет обнаружить дефицит факторов (наследование гемофилии А у мальчиков болезни Виллебранда, коагулопатии потребления и ингибиторов факторов свертывания (F VIII:C).

Низкая активность ингибиторов свертывания AT III:PC на фоне низкой активности факторов свертывания крови находятся в своеобразном физиологическом балансе. Нестабильность соотношения активности факторов свертывания и их ингибиторов может приводить к декомпенсации гемостатической функции крови посредством развития внутрисосудистого свертывания. Развитие коагулопатических тенденций у детей группы риска может быть спровоцирована хронической и острой гипоксией, внутриутробной бактериальной и вирусной инфекцией, септическим ДВС-синдромом. Контроль эффективности коррекционно-заместительной терапии в неонатальном периоде наиболее целесообразно проводить в динамике. При этом возможно изучить истинные тенденции изменений параметров свертывания крови, основываясь на исходных измененных показателях свертывания крови.

Геморрагии у новорожденных могут быть связаны с нарушениями резистентности сосудистой стенки, особенно у глубоко недоношенных и маловесных. Изменение хронометрических параметров у детей с геморрагическими синдромами наиболее выражены при ДВС-синдроме. Наряду с уменьшением содержания фибриногена, активности факторов свертывания крови (параметры АЧТВ и ПВ) при ДВС отмечается увеличение Д-димеров, мономеров фибрина и их растворимых комплексов с продуктами деградации фибрина и фибриногена. Еще одним из дифференциальных признаков ДВС может быть количество тромбоцитов и их морфологических показателей [5].

Подсчет тромбоцитов. Оценка показателей количества и морфологических характеристик тромбоцитов у новорожденных детей могут объективно свидетельствовать о развитии тромбоцитопении потребления при ДВС-синдроме и появлении незрелых тромбоцитопа-

тических форм тромбоцитов при длительном течении тромбогеморрагических проявлений.

Оценка функциональных свойств тромбоцитов и их коагулянтной активности. Наряду с определением количества тромбоцитов (с помощью автоматических счетчиков или микроскопии) при исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза используется исследование агрегационной активности тромбоцитов (с помощью приборов агрегометров). Методы изучения агрегационной активности тромбоцитов с помощью агрегометров имеют технические ограничения по количеству тромбоцитов (от 200 до 300×10⁹/л) и достаточно большому объему плазмы, богатой тромбоцитами (от 200 до 500 мкл), для выполнения одной пробы с определенным стимулятором. В качестве индукторов (стимуляторов) агрегации используются специфические стимуляторы АДФ, адреналин, коллаген, ристомидин и арахидоновая кислота в соответствующих конечных концентрациях. Агрегатограмма позволяет селективно оценить максимальную интенсивность агрегации тромбоцитов и скорость этого процесса. Наиболее ценными показателями функциональной активности тромбоцитов могут быть параметры первичной (обратимой) и вторичной (необратимой) агрегации.

Выраженно низкие показатели интенсивности агрегации тромбоцитов могут иметь место при развитии тромбоцитопатии потребления. Именно тромбоцитопатия потребления является начальным этапом нарушения гемостатической активности тромбоцитов. Далее тромбоцитопатия потребления может декомпенсироваться с развитием тромбоцитопении потребления, со снижением количества тромбоцитов различной степени выраженности (от 100 до 150×10⁹/л) [6]. Технические трудности получения необходимых объемов исследуемых образцов плазмы, богатой тромбоцитами, явились объективными препятствиями для широкого распространения методов исследования агрегации тромбоцитов у новорожденных.

Современные агрегометры (Multipate, Chrono-Log, США), принцип работы которых основан на исследовании изменений импеданса образца цельной крови в процессе агрегации тромбоцитов, позволяют исследо-

вать кровь новорожденных детей без специальной обработки, то есть цельную кровь, взятую стандартным способом и стабилизированную цитратом натрия.

Тенденции использования в качестве исследуемого материала цельной крови, не требующей какого-либо предварительного центрифугирования, существенно ускоряют процесс получения необходимой информации и расширяют возможности использования минимальных объемов образцов цельной крови, что весьма ценно для диагностики нарушений гемостаза в неонатальном периоде. Использование цельной крови (без стабилизации или взятой с консервантом – цитратом натрия) предусмотрено при тромбоэластографическом/тромбоэластометрическом исследовании, что также определяет доступность для применения в неонатологии.

Интересную информацию о тромбоцитарной активности можно получить при исследовании общей свертываемости крови с помощью приборов тромбоэластографов (ТЭГ) и тромбоэластометров (ROTEM, Германия).

Наряду с хронометрическими параметрами тромбоэластограммы (v+k) и показателями структуры фибринового сгустка (ma) активность тромбоцитов может характеризовать угол наклона ветвей тромбоэластограммы, угол α и отчасти максимальной амплитудой ma.

Чем выше угол α , тем активность тромбоцитов, принимающих участие в формировании фибринового сгустка. Малый угол α , как правило, характеризует неактивные, тромбоцитопатические тромбоциты или бывает при тромбоцитопении.

Наряду с образцами цельной крови для исследования на ТЭГ пригодны образцы плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), и бестромбоцитной плазмы (PPP). Сравнительное исследование PRP- и PPP-образцов позволяет оценить вклад тромбоцитов в формирова-

ние фибринового сгустка, поскольку указанные образцы отличаются только присутствием тромбоцитов в PRP. Различия максимальной амплитуды тромбоэластограммы могут быть обусловлены участием тромбоцитов в формировании фибринового сгустка. В зависимости от исходной активности тромбоцитов или их тромбоцитопатических тенденций параметры коагулянтной активности тромбоцитов (K) могут быть увеличенными или сниженными (норма – 1,0).

$$K = \frac{ma - ma_1}{ma_1},$$

$$K = \frac{ma (PRP) - ma_1 (PPP)}{ma_1 (PPP)},$$

где ma – максимальная амплитуда PRP,
ma₁ – максимальная амплитуда PPP.

Метод сравнительного исследования PRP и PPP на тромбоэластографе пригоден при относительной тромбоцитопении, существенно ограничивающей возможности исследования на приборах агрегометрах. Для исследования на ТЭГ пригодны также гемолизированные и хилезные образцы плазм.

Тромбоэластографические исследования образцов крови у новорожденных детей трудно переоценить, так как они позволяют, наряду с общеоценочными параметрами ТЭГ, определить присутствие гепарина в пробе, активность фибринолиза, дифференцировать коагулопатию потребления и гипергепаринемию, активность тромбоцитов и их участие в формировании фибринового сгустка. Также современные приборы ТЭГ позволяют исследовать образцы крови в условиях активации факторов контакта для ускорения получения необходимой информации.

Основными параметрами ТЭГ, значимыми для клинической аппликации, являются показатели, харак-

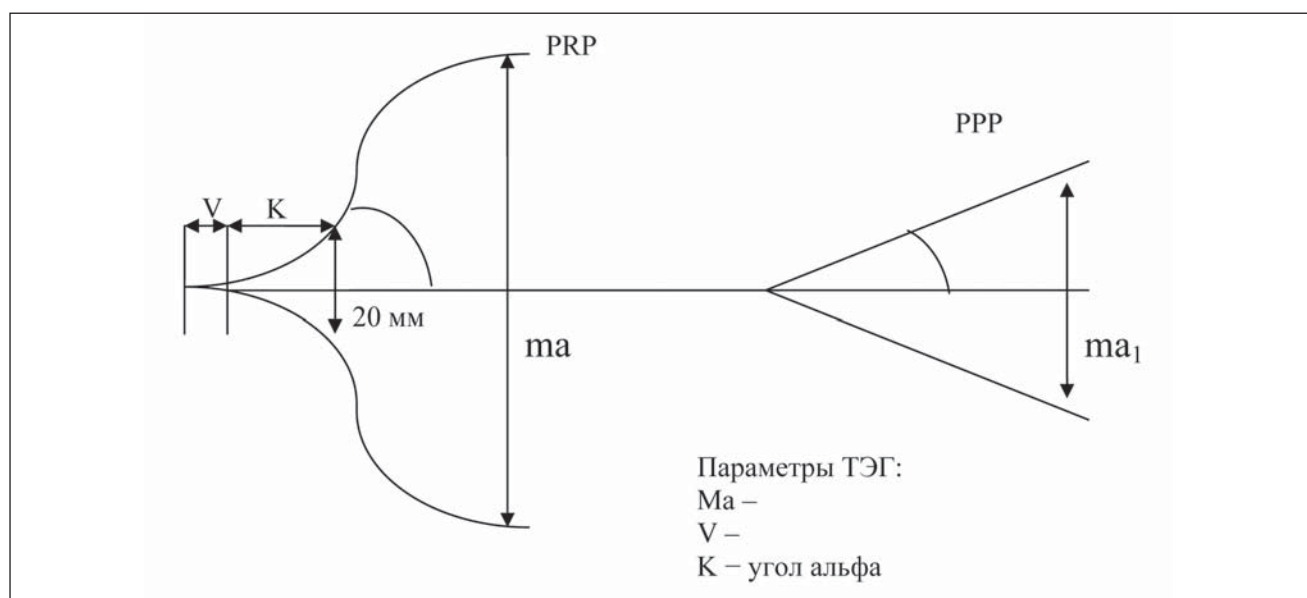


Рисунок 1. Параметры тромбоэластограммы.

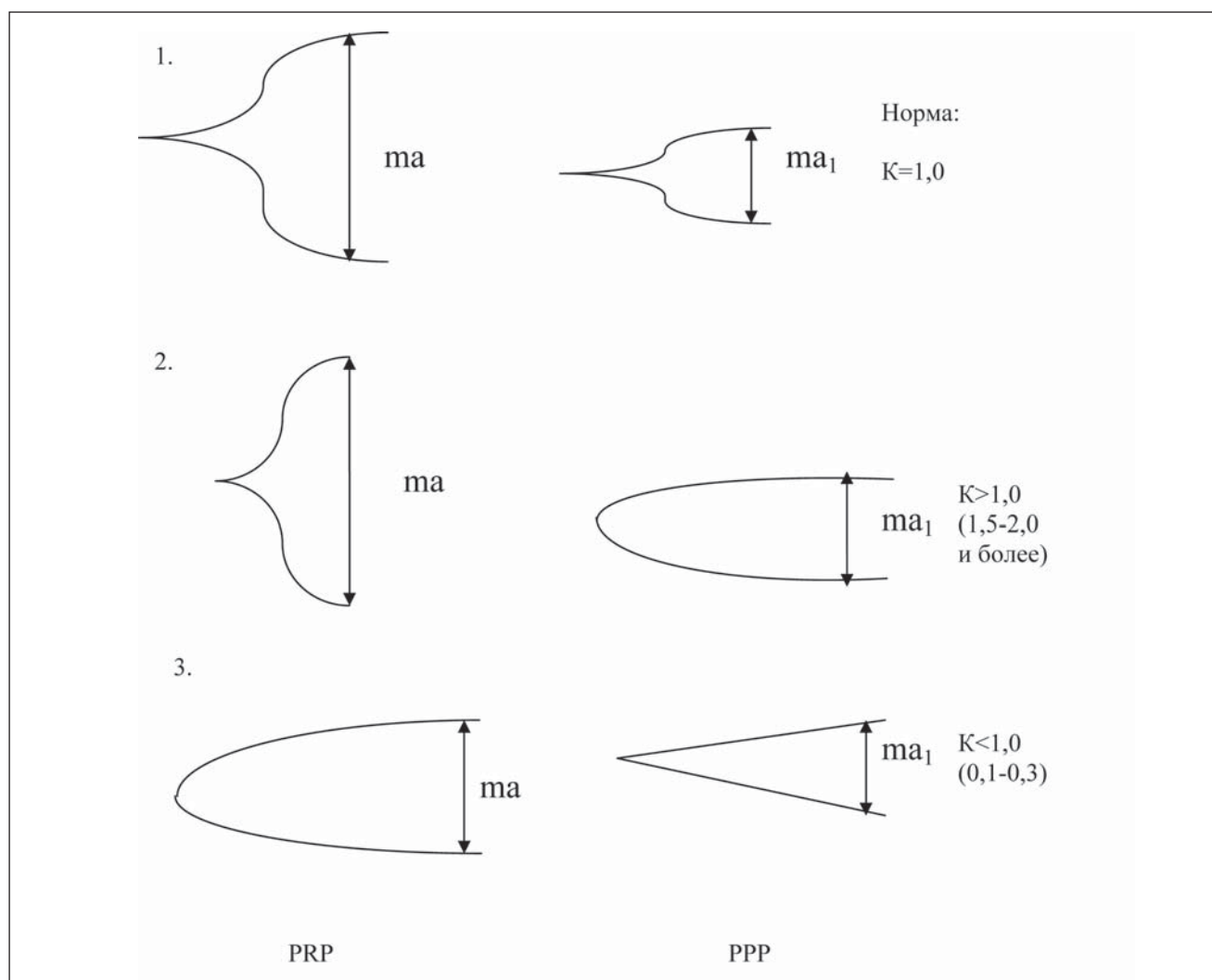


Рисунок 2. Метод сравнительного исследования плазм на тромбоэластографе: 1 – PRP-ТЭГ плазмы, богатой тромбоцитами; PPP-ТЭГ бестромбоцитной плазмы; ТЭГ здорового донора – норма; 2 – ТЭГ PRP и PPP при активации системы гемостаза; 3 – ТЭГ PRP и PPP при тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Примечание. Здесь и далее в рисунках: ТЭГ – тромбоэластограмма.

теризующие скорость свертывания (хронометрические показатели) и формирование фибринового сгустка (структурные показатели). Вариабельность хронометрических параметров может определить основные состояния, встречающиеся у здоровых новорожденных и новорожденных группы риска. Так, увеличение хронометрических показателей может в той или иной степени прогнозировать гипокоагуляцию, как причину возможных геморрагий. И наоборот, укорочение хронометрических параметров ТЭГ может свидетельствовать о повышении потенциала свертывания крови и риске реализации этого потенциала в виде тромбоза или ДВС. Аналогично возможно оценить структурные параметры: выраженное снижение амплитуды ТЭГ наиболее вероятно свидетельствует о тенденции к геморрагиям (гипокоагуляция или гиперфибринолиз). Увеличение структурных параметров ТЭГ обычно сочетается с нарушениями микроциркуляции и реологических свойств крови. При воздействии повреждающего фактора

высокий коагуляционный потенциал крови с большей вероятностью реализуется в виде микротромбоза.

В неонатологии наиболее значимыми нарушениями свертывания крови, зарегистрированными с помощью ТЭГ, могут быть состояния выраженной гипокоагуляции и гиперфибринолиза. У новорожденных группы риска спектр исследовательских задач может быть очень обширным. Причинами гипокоагуляции в неонатальном периоде могут быть: коагулопатия потребления (при острой форме ДВС); коагулопатия при кровопотери; дилуционная коагулопатия и гипокоагуляция, связанная с применением нефракционированного гепарина. Дифференцировать эти причины возможно при использовании расчетных показателей ТЭГ или специальных проб переноса по Raby с использованием донорской плазмы, а также применении проб с гепаринойзой. Последнее исследование наиболее приемлемо для неотложной диагностики при критических состояниях у новорожденных.

Традиционные пробы переноса по Raby позволяют дифференцировать причины гипокоагуляции у новорожденных. Принцип метода состоит в модификации параметров свертывания плазмы донора при смешивании с плазмой пациента (имеющего выраженную гипокоагуляцию на ТЭГ). В присутствии гепарина хронометрические параметры донорской ТЭГ увеличиваются, а при коагулопатии потребления (в условиях активации свертывания крови) параметры ТЭГ донора укорачиваются (см. рис. 3).

Развитие чрезмерной фибринолитической реакции крови на ТЭГ регистрируется на величине максимальной амплитуды ТЭГ, которая уменьшается за определенный период времени. Современные приборы позволяют в автоматическом режиме регистрировать параметры фибринолитической реакции, стандартный период времени.

Малый объем крови, необходимый для тромбоэластографического исследования, позволяет использовать этот метод в динамике наблюдения неоднократно. Методы тромбоэластографического исследования в

неонатологии могут использоваться как в режиме самостоятельного диагностического метода, так и совместно с оценкой параметров коагулограммы или другими инструментальными методами исследования свертывания крови.

Метод регистрации тромбодинамики с помощью прибора Т-2 (Гемакор, Россия)

Одним из перспективных методов специального исследования системы гемостаза, позволяющим глобально оценить процесс свертывания крови, фибринолиза и влияние препаратов, используемых для коррекции свертывания крови, является регистрация тромбодинамики. Прибор-регистратор тромбодинамики Т-2 (Гемакор, Россия) позволяет провести скрининговые исследования нарушений системы свертывания крови с целью выявления риска кровотечений и тромбообразования. Принцип метода основан на видеовизуальной регистрации процессов начала формирования фибрина, развития фибринового

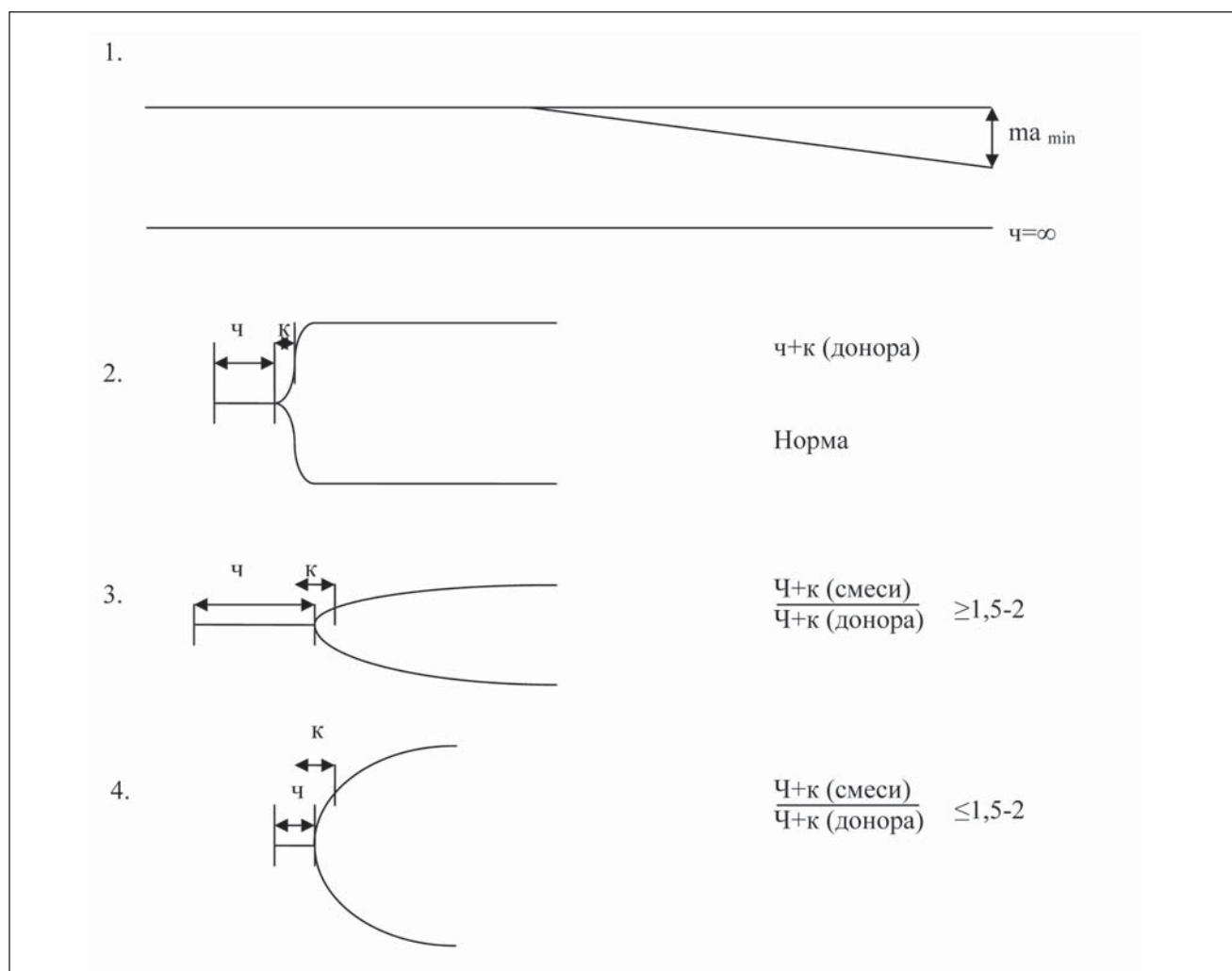


Рисунок 3. Пробы переноса по Raby (при выраженной гипокоагуляции или полной несвертываемости крови): 1 – ТЭГ пациента; 2 – ТЭГ донора; 3 – ТЭГ при гипергепаринемии; 4 – ТЭГ при ДВС-синдроме.

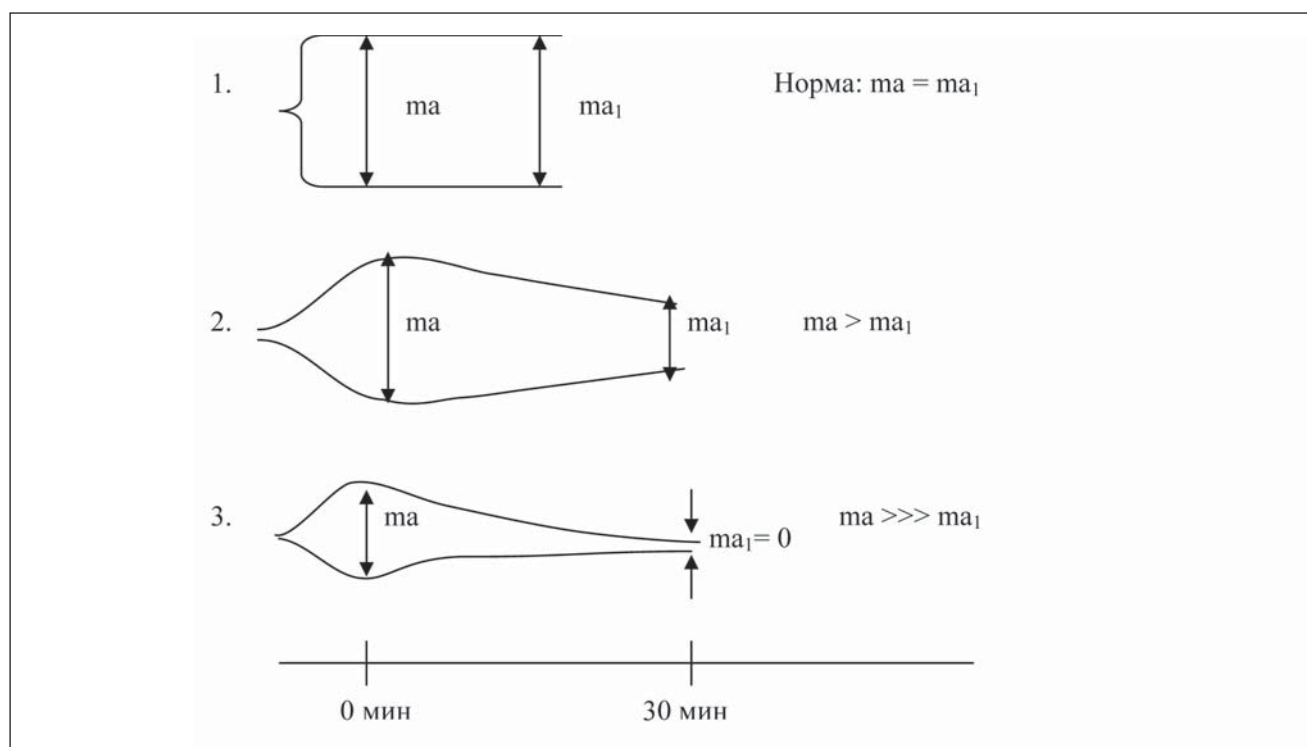


Рисунок 4. Варианты тромбоэластограммы при отсутствии фибринолиза (1), при выраженной фибринолитической реакции (2), при чрезмерной фибринолитической реакции – гиперфибринолиз (3): ma – максимальная амплитуда ТЭГ до начала фибринолитической реакции; ma_1 – максимальная амплитуда ТЭГ через определенное время (30 мин.).

сгустка, спонтанных сгустков и, если произошел распад сгустка, процесса фибринолиза. Основные параметры тромбодинамики, связанные со скоростью формирования сгустка фибрина в кювете прибора, его роста плотности, отображаются в автоматическом режиме. При этом доступна визуальная оценка формирующихся сгустков через 5, 15 и 30 мин., графическое изображение процесса и распечатка основных параметров процесса тромбодинамики.

Привлекает внимание чрезвычайно малый объем исследуемого образца бестромбоцитной плазмы (120 мкл), что весьма важно для применения прибора в неонатологии, в т.ч. при исследованиях, проводимых в динамике наблюдения и проведении методов коррекционного-заместительного лечения у детей в критическом состоянии. Дальнейшая разработка и адаптация методов диагностики за системой гемостаза у детей высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений будет весьма интересна для врачей реаниматологов-неонатологов.

Дискуссионные вопросы о состоянии системы гемостаза у новорожденных детей

В процессе исследования системы гемостаза у доношенных новорожденных возникают проблемы интерпретации некоторых показателей, полученных с помощью разных методов. Например, параметры общей свертываемости крови, полученные при тромбоэластографии образцов цельной крови, могут демонстри-

ровать достаточный потенциал свертывания. При этом показатели общей активности факторов свертывания внутреннего (АЧТВ) и внешнего (ПВ/ПИ/МНО) могут демонстрировать снижение активности факторов свертывания крови. Селективное исследование активности отдельных факторов свертывания крови подтверждают последнее (за исключением F I и F VIII:C).

Определение активности основных ингибиторов свертывания крови – антитромбина III (АТ III) и протеина С (РС) в этих же пробах показывает значительную разницу и снижение их по сравнению с аналогичными нормативными показателями, характерными для взрослых людей. Исследование тромбоцитарной активности у новорожденных также демонстрирует определенные возрастные особенности. Так, при воздействии сильными агонистами (АДФ, ристомин/ристоцетин) тромбоциты новорожденных демонстрируют высокую интенсивность и скорость агрегации. Основные параметры агрегатограммы (ТМА, угол α , $\lg \alpha$) (см. рис. 5) практически не отличаются от аналогичных показателей агрегатограммы взрослых людей.

Таким образом, параметры общей свертываемости (при тромбоэластографическом исследовании) и основные параметры агрегатограммы у новорожденных детей имеют положительную корреляционную связь достаточной степени выраженности. Следует оговорить значимость параметров агрегатограммы, полученных в ответ на воздействие сильных индукторов. Показатели интенсивности агрегации, полученные при индукции агрегации тромбоцитов с помощью АДФ

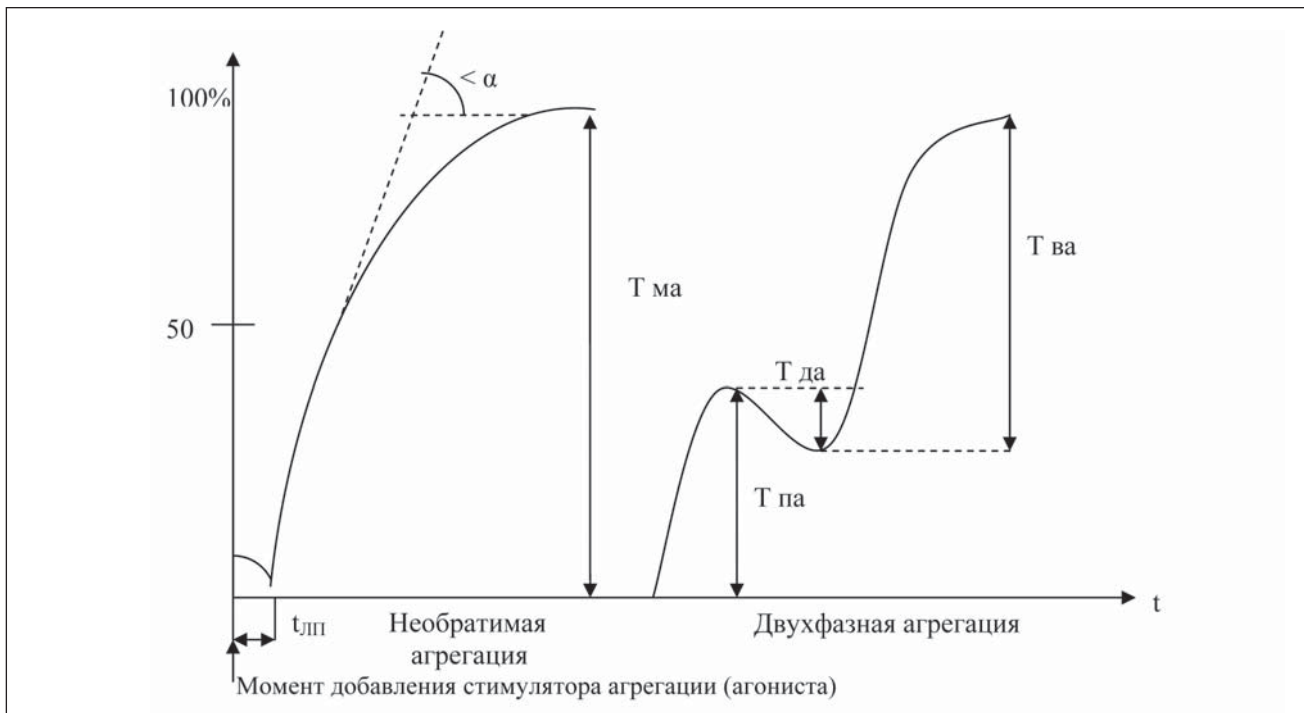


Рисунок 5. Основные параметры агрегатограммы: ТМА – максимальная интенсивность агрегации; ТВА – интенсивность второй волны агрегации; ТДА – интенсивность дезагрегации (по отношению к величине первичной агрегации ТПА); ТПА – интенсивность первичной агрегации; $t_{лп}$ – время латентного периода агрегации (от момента добавления коллагена или арахидоновой кислоты до начала интенсивной агрегации тромбоцитов).

(высоких доз) и ристомидин, характеризуют гемостатический эффект реакции тромбоцитов на стимуляцию.

Более слабые стимулы, способные возбудить реакцию высвобождения эндогенных агонистов из тромбоцитов (адреналин, АДФ средние и малые дозы), характеризуют функциональную активность тромбоцитов. У новорожденных детей реакция тромбоцитов на эти индукторы отличается выраженным замедлением развития второй волны активации, то есть отсроченным наступлением реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации тромбоцитов [7].

Возможно, такая замедленная реакция тромбоцитов на воздействия индукторов агрегации является одним из механизмов адаптации (кратковременной адаптации) в период родоразрешения и перехода к внутриутробному функционированию системы гемостаза. Несмотря на некоторую возрастную инертность тромбоцитов, гемостатическая активность и максимальная интенсивность агрегации у новорожденных детей соответствует параметрам взрослых людей (см. рис. 6).

Еще более интересные особенности возрастной функциональной активности тромбоцитов наблюдаются при воздействии на тромбоциты арахидоновой кислоты и коллагена. В боль-

шинстве случаев инертность тромбоцитов оказывается максимально выраженной, вплоть до полного отсутствия реакции тромбоцитов на воздействие арахидоновой кислоты и коллагена. При совместном добавлении к тромбоцитам новорожденных арахидоновой кислоты и коллагена после достаточно короткого латентного периода наступает выраженная по скорости (угол α , $\tan \alpha$) и интенсивности (Тма), агрегация тромбоцитов (см. рис. 7).

Возможно, такая «заблокированная» реакция тромбоцитов на селективное воздействие одиночных

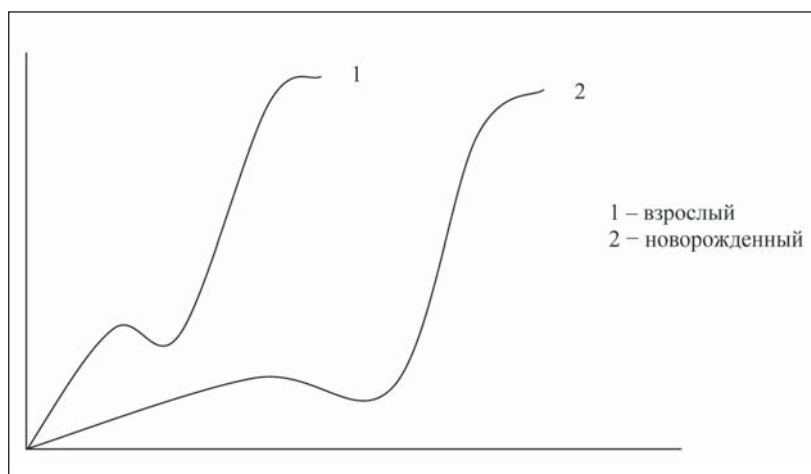


Рисунок 6. Реакция тромбоцитов на адреналин 1×10^4 м.

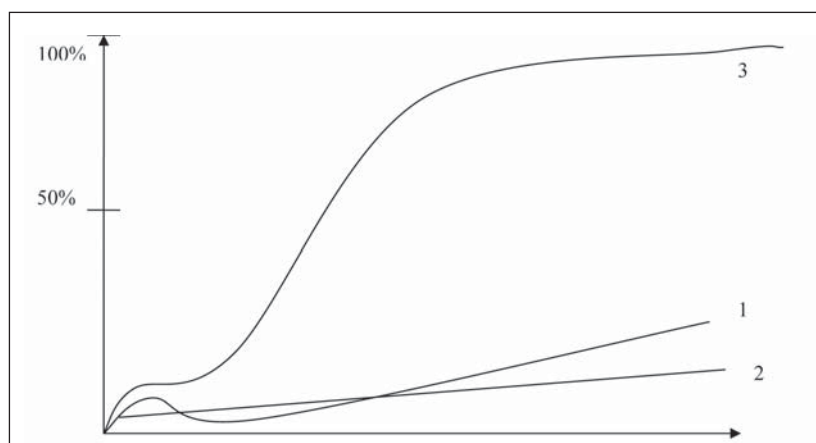


Рисунок 7. Агрегатограмма тромбоцитов новорожденных: 1 — отсутствие агрегации на коллаген; 2 — отсутствие агрегации при воздействии арахидоновой кислоты; 3 — агрегация тромбоцитов при воздействии смесью коллагена и арахидоновой кислоты.

стимулов также способствует реализации адаптационных реакций системы гемостаза у новорожденных.

Две тромбозластограммы

Сравнительное исследование тромбозластографических показателей плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), и бестромбоцитной плазмы (PPP) позволяет оценить вклад тромбоцитов в формирование фибринового сгустка. Эти две плазмы PRP и PPP отличаются друг от друга только наличием тромбоцитов в PRP и абсолютно идентичным количеством фибриногена и их ингибиторов, факторов свертывания крови, которые не связаны с тромбоцитарной поверхностью.

При рассмотрении двух тромбозластографических картинок у взрослых здоровых доноров отмечается разница максимальной амплитуды ТЭГ $ma > ma_1$ (см. рис. 8). Расчетные показатели коагулянтной активности тромбоцитов (К) вычисляются по формуле:

$$K = \frac{ma - ma_1}{ma_1},$$

где ma — максимальная амплитуда ТЭГ PRP;

ma_1 — максимальная амплитуда ТЭГ PPP.

У доношенных новорожденных в большинстве случаев имеет место незначительное снижение коагулянтной активности тромбоцитов ($K=0,7-0,9$); у недоношенных — $K=0,4-0,5$. Резкое уменьшение коагулянтной активности тромбоцитов ($K=0,1-0,3$) предшествует развитию более выраженных нарушений тромбоцитарной активности — тромбоцитопатии (по данным агрегатограммы) и развитию тромбоцитопении. Чередование усиления и снижения коагулянтной активности тромбоцитов отмечено у детей в динамике наблюдения при критических состояниях и развитии геморрагического синдрома. Вероятно, в основе этого состояния лежат процессы активации системы гемостаза по типу ДВС-синдрома. Развитие тромбинемии и активации внутрисосудистого свертывания соответст-

вует усилению активности тромбоцитов, которое очень быстро сменяется тромбоцитопатическими тенденциями. Проведение коррекционно-заместительной терапии в этот период позволяет восстановить коагуляционные свойства крови и антитромбиновый потенциал. Предупреждение условий, способствующих активации внутрисосудистого свертывания и коагулопатических тенденций, позволяет стабилизировать коагулянтную активность тромбоцитов.

Сравнительное исследование плазмы, содержащей тромбоциты и бестромбоцитную плазму, представляет интерес для обследования детей с тромбоцитопенией различной степени выраженности с целью оценки гемостатической активности крови. Подобный подход к диагностике роли тромбоцитопении и тромбоцитопатии при транзиторных аутоиммунных нарушениях гемостаза, рецидивах тромбофилии и ДВС-синдрома также имеет дифференциально-диагностическое значение.

В отдельных случаях метод сравнительного исследования плазмы, содержащей тромбоциты, и бестромбоцитарной плазмы (особенно при тромбоцитопатии потребления), позволяет своевременно оценить выраженность тромбоцитопатических тенденций. Существующие тесты оценки степени тромбинемии (мономеры фибрина (FM) и растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ)), а также тесты оценки суммарной активности факторов свертывания крови внутреннего (АЧТВ) и внешнего (ПВ/ПИ, МНО) путей активации системы гемостаза в неонатальном периоде имеют возрастные особенности. Исходный фон увеличения мономеров фибрина маскирует начало и степени рецидивов активации свертывания крови. Низкая активность большинства факторов свертывания соответствует значительным колебаниям показателей АЧТВ, ПВ/ПИ и МНО, что также затрудняет интерпретацию результатов этих тестов у новорожденных в критическом состоянии. Низкая активность факторов свертывания и их ингибиторов при ДВС-синдроме у новорожденных во многом затрудняет оценку эффективности коррекционно-заместительного лечения с использованием препаратов на основе компонентов плазмы крови [7].

Наиболее стабильными показателями для диагностики коагулопатических тенденций и оценки эффективности коррекционно-заместительной терапии при ДВС-синдроме у новорожденных в критических состояниях и с развитием геморрагического синдрома в настоящее время можно считать концентрацию фибриногена, тромбозластографию, в т.ч. PRP- и PPP-тесты.

Состояние реальной гипокоагуляции у новорожденных в критических состояниях зачастую сопровождается геморрагическим синдромом. Коагулопатические

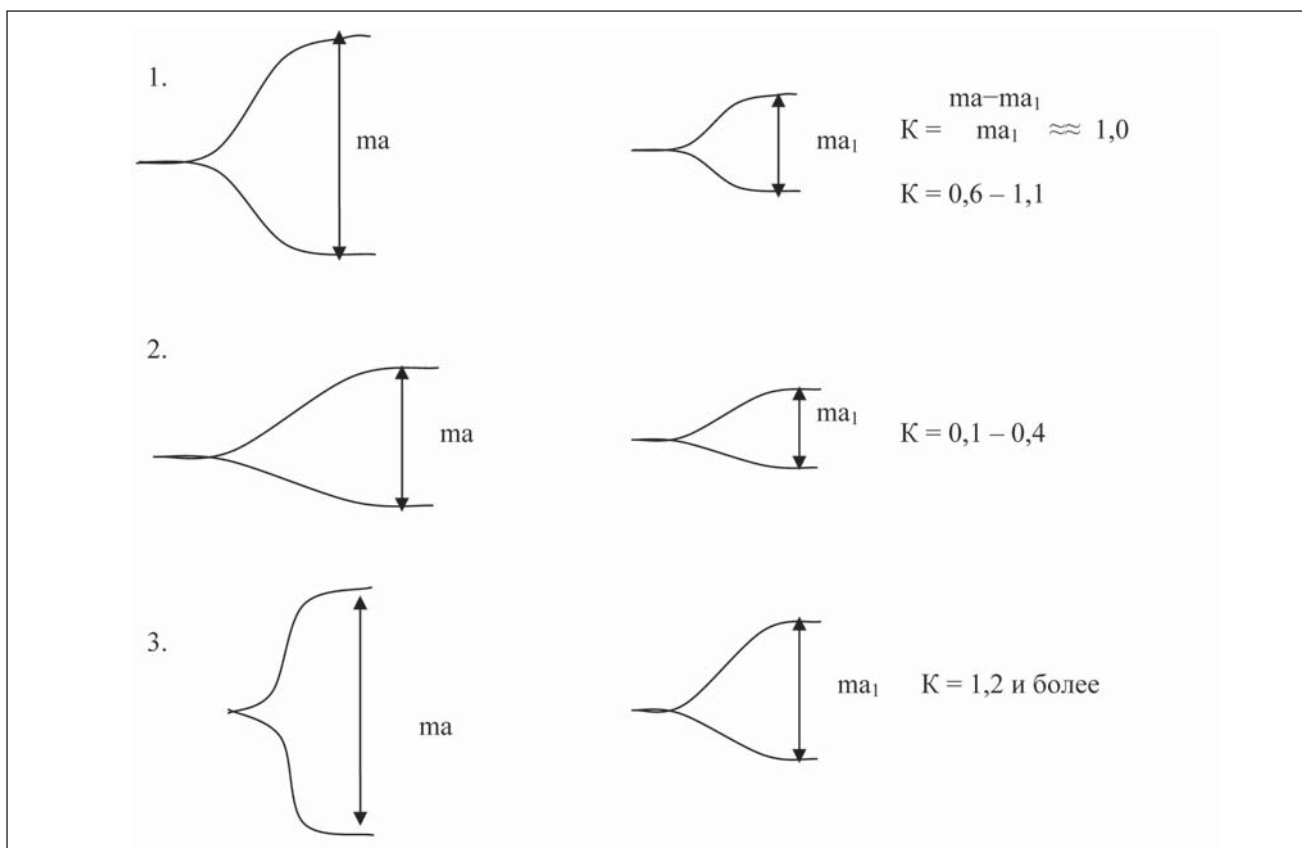


Рисунок 8. Варианты коагулянтной активности тромбоцитов у новорожденных при сравнительном исследовании PRP- и PPP- плазм: 1 – у доношенных новорожденных; 2 – тромбоцитопатия потребления. Снижение коагулянтной активности тромбоцитов; 3 – активация системы гемостаза. Усиление коагулянтной активности тромбоцитов.

нарушения, в основе которых лежат потребление компонентов свертывания крови и расходование их при выраженных геморрагиях, могут неоднократно рецидивировать, несмотря на проводимую гемостатическую и коррекционно-заместительную терапию. Рецидивам ДВС-синдрома способствуют нарушения функции эндотелия сосудов, длительное нарушение микроциркуляции жизненно важных органов, интоксикация и возможное присоединение инфекционного процесса. Причины повторного развития внутрисосудистого свертывания крови, тромбообразования и коагулопатических проявлений действуют на своеобразном фоне возрастных особенностей системы гемостаза. Изначально низкая активность большинства факторов свертывания, низкая инертность тромбоцитов в отношении обеспечения гемостатических функций в условиях развития внутрисосудистого свертывания значительно ухудшаются. Аналогично ухудшается активность ингибиторов свертывания крови (AT III, PC), что способствует снижению защитных свойств системы гемостаза и дальнейшему ухудшению микроциркуляции за счет генерализованной микротромботической реакции и нарушения функции жизненно важных органов (легких, почек, ЦНС, печени и т.д.).

Наиболее значимым показателем в условиях развития геморрагий является концентрация фибриногена. Выраженное снижение фибриногена коррелирует с тяжестью осложнений и глубиной нарушения гемостатической функции крови. Рецидивы развития коагулопатии потребления, даже после восполнения компонентов свертывания крови и фибриногена, приводят к значительным колебаниям его концентрации и тенденции к снижению. Промежуточные состояния, в т.ч. в процессе восполнения дефицита компонентов свертывания крови, в значительной мере маскируют процессы активации свертывания крови и прогрессирование коагулопатии [5].

Диагностические процедуры во время рецидивов коагулопатии потребления и расходования компонентов свертывания крови затруднены из-за значительных колебаний основных показателей общей свертываемости на ТЭГ и суммарной активности факторов свертывания и количества тромбоцитов. Поэтому возможно применение ряда соответствующих проб на тромбоэластографе: проб переноса по Raby (при выраженной гипокоагуляции), пробы с гепариной, двойной тромбоэластограммы (PRP и PPP) (при значительных колебаниях количества тромбоцитов).

Универсальность пробы переноса по Raby состоит в том, что в условиях выраженной гипокоагуляции возможно отличить дефицит компонентов свертывания крови при коагулопатии потребления и присутствие гепарина в крови. Аналогичным образом при выраженной гипокоагуляции пробы с гепариной позволяют обнаружить относительную или реальную гипергепаринемия, как причину нарушения свертывания крови. Несвоевременное применение гепарина в условиях коагулопатии потребления без соответствующего восполнения дефицита компонентов свертывания крови (относительная гипергепаринемия) при

проведении теста с гепариной дает представление о сохранности или отсутствии реальной коагуляции при тромбоэластографическом исследовании.

Заключение

Знание алгоритма применения отдельных тестов гемостаза и объективных ограничений для каждого метода исследования может способствовать получению объективной информации о состоянии системы гемостаза у новорожденных, перенесших острую и хроническую внутриутробную гипоксию, внутриутробную инфекцию, осложнения в неонатальном периоде.

Литература:

1. Макацария А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М. 2015; 203, 476, 581-593, 890, 895, 903.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М. 2007; 738, 755, 918.
3. Cohen H., O'Brien P. Disorders of Thrombosis

- and Hemostasis in pregnancy. A guide to management. 2012; 115, 219.
4. ISTH Advanced Training course in Thrombosis and hemostasis. September 14-17, 2015. Dubai, UAE. S7, S18.
5. Francis C., Sandset P.M. Thrombosis research. Official journal of the European Thrombosis Research Organization. January 2013; 131 (1): 28.
6. Francis C., Sandset P.M. Thrombosis research.

- Official journal of the European Thrombosis Research Organization. February 2015; 135 (1): 34, 41.
7. Studd J., Lin Tan S., Chervenak F.A. Current progress in obstetrics and gynaecology. 2014; 2: 110, 199.
8. Weber C., Gregory Y. International journal for vascular biology and medicine. Thrombosis and haemostasis. November 2015; 114 (5): 883.

References:

1. Makatsariya A.D., Chervenak F.A., Bitsadze V.O. High Risk Pregnancy [Beremennost' vysokogo riska (In Russian)]. Moscow. 2015; 203, 476, 581-593, 890, 895, 903.
2. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetric clinic [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoi klinike (In Russian)]. Moscow. 2007; 738, 755, 918.
3. Cohen H., O'Brien P. Disorders of Thrombosis

- and Hemostasis in pregnancy. A guide to management. 2012; 115, 219.
4. ISTH Advanced Training course in Thrombosis and hemostasis. September 14-17, 2015. Dubai, UAE. S7, S18.
5. Francis C., Sandset P.M. Thrombosis research. Official journal of the European Thrombosis Research Organization. January 2013; 131 (1): 28.
6. Francis C., Sandset P.M. Thrombosis research.

- Official journal of the European Thrombosis Research Organization. February 2015; 135 (1): 34, 41.
7. Studd J., Lin Tan S., Chervenak F.A. Current progress in obstetrics and gynaecology. 2014; 2: 110, 199.
8. Weber C., Gregory Y. International journal for vascular biology and medicine. Thrombosis and haemostasis. November 2015; 114 (5): 883.

Сведения об авторах:

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., старший научный сотрудник НОКЦ центра клинической гемостазиологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел. 8(915)0840832. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Хамани Надина Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840.

Стулёва Надежда Сергеевна – к.м.н., зам. директора НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7 (495)6091400. E-mail: stulevans@mail.ru.

About the authors:

Mishchenko Aleksandr Leonidovich – MD, Senior Researcher, Center of Clinical Hemostasis, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: 8(915)0840832. E-mail: gemostasis@mail.ru

Khamani Nadine Mokhtarovna – post graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840.

Stuleva Nadezhda Sergeevna – PhD, vice – principal of the Department “Clinical hemostasis” of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)6091400. E-mail: stulevans@mail.ru.

Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамо́л). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения ишемического типа; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стеноз аорты; атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75 – 225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75 - 225 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Информация о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Эта статья была скачана с сайта <http://www.dyp.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме

В связи с высокой летальностью, отсутствием эффективных методов ранней диагностики и ограниченными успехами в лечении рака яичников эпителиального происхождения это заболевание является одной из основных проблем в онкогинекологии. Данные сложности во многом обусловлены недостаточным пониманием этиопатогенеза данного заболевания. В настоящей статье сделана попытка обобщить последние данные об источниках и развитии ракового процесса в яичнике, а также представить современные подходы к диагностике этого вида злокачественных новообразований.

Ключевые слова

Рак яичников, патогенез, скрининг, технологии визуализации, МРТ.

Статья поступила: 21.09.2015 г.; в доработанном виде: 19.11.2015 г.; принята к печати: 18.01.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 1: 75-83.

CURRENT OPINIONS CONCERNING THE PATHOGENESIS OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER AND NEW DIAGNOSTIC APPROACHES TO THE DISEASE

Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Because of high mortality rate, the lack of effective methods for early diagnosis and limited success in treatment, ovarian cancer of epithelial origin is a major problem in gynecological oncology. These problems are largely due to our lack of the disease etiopathogenesis understanding. This article attempts to summarize recent data on the sources and the development of the cancer process in the ovary as well as to introduce modern approaches to the diagnosis of this type of malignancy.

Key words

Ovarian cancer, pathogenesis, screening, imaging technologies, MRT.

Received: 21.09.2015; in the revised form: 19.11.2015; accepted: 18.01.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Current opinions concerning the pathogenesis of epithelial ovarian cancer and new diagnostic approaches to the disease. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya/ Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 75-83 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004.
E-mail address: antoninasolopova@yandex.ru (Solopova A.E.).

Эпидемиология

Опухоли яичников эпителиального происхождения составляют до 90% в структуре злокачественных новообразований этого органа [28]. При этом эпителиальный рак яичников имеет самую высокую летальность среди онкогинекологической патологии и во многом это обусловлено тем, что 60-62% случаев заболевания диагностируются на поздних стадиях [31]. Лечение рака яичников является не только серьезной хирургической проблемой, но и требует интенсивной, зачастую комбинированной терапии, а также существенно ухудшает качество жизни пациенток [4].

За последний год в США было зарегистрировано 21290 новых случаев рака яичников, и 14180 женщин погибли от этого заболевания. Таким образом, рак яичников не входит в первую десятку по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин в США, однако является пятой по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований [31].

В Европе в 2012 г. было выявлено 65000 новых случаев рака яичников, а у 42700 пациенток данное заболевание стало причиной смерти [9].

По данным МНИОИ им. А.П. Герцена, рак яичников занимает восьмое место (4,6%) в структуре онкологической заболеваемости женщин в РФ. В 2013 г. в России диагноз рака яичников впервые был установлен у 13262 тысяч женщин и повлек за собой 7713 летальных исходов. При этом, как видно из рисунка 1, показатели заболеваемости имеют тенденцию к росту [1].

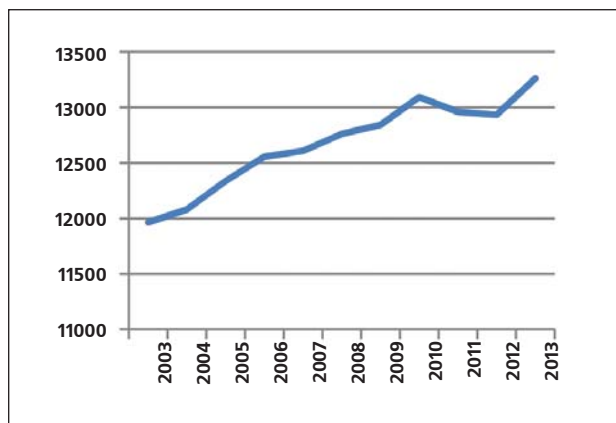


Рисунок 1. Заболеваемость раком яичников в РФ в 2003-2013 гг. [1].

Кроме того, следует отметить, что несмотря на последние достижения в области диагностики и лечения новообразований яичников, снижения показателей летальности добиться не удалось (см. рис. 2).

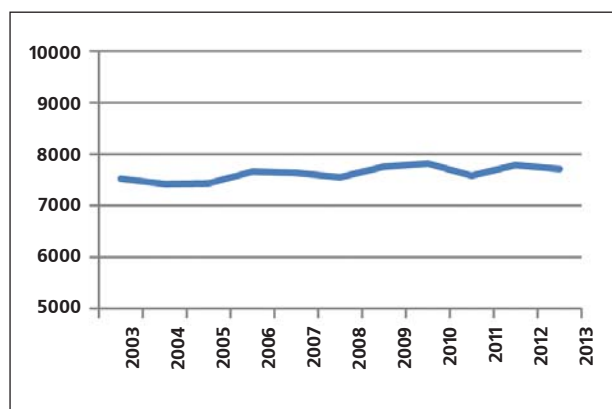


Рисунок 2. Летальность, связанная с раком яичников [1].

В настоящее время существует несколько классификаций злокачественных новообразований яичников эпителиального происхождения.

В соответствии с классификацией ВОЗ рак яичников подразделяют на следующие гистологические подтипы.

Серозные карциномы (см. рис. 3, 4). Инвазивный серозный рак яичника является наиболее часто встречающимся и составляет до 68-71% от числа злокачественных эпителиальных опухолей этого органа [38].

Муцинозные карциномы (см. рис. 5). Первичные муцинозные аденокарциномы яичников встречаются значительно реже, чем считалось ранее и составляют до 3% от общего числа инвазивных новообразований яичников. Дифференциальная диагностика между первичным раком яичника данного гистотипа и метастатическим поражением с первичным очагом в органах желудочно-кишечного тракта представляет серьезные затруднения, что являлось причиной переоценки частоты муцинозных новообразований яичника во многих ранних работах [2,38].

Эндометриоидные опухоли (см. рис. 6). Большинство эндометриоидных опухолей яичников выявляется на ранних стадиях и имеет низкий злокачественный потенциал. Высокоагрессивные эндометриоидные

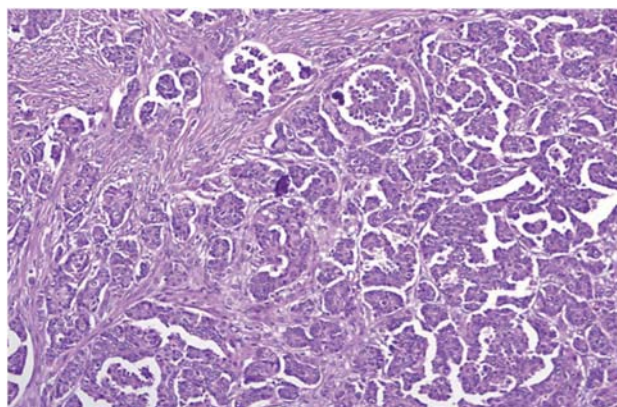


Рисунок 3. Микропрепарат. Серозная аденокарцинома яичника низкой степени злокачественности [27].

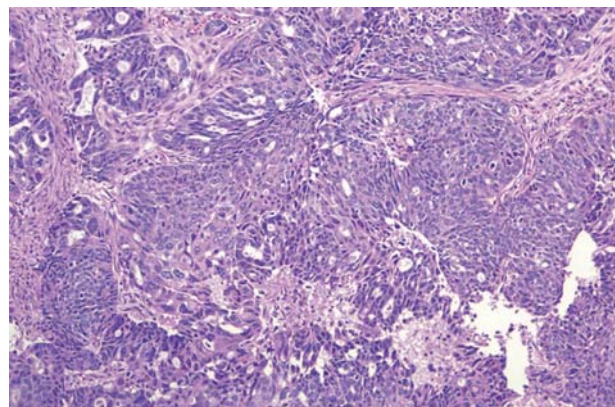


Рисунок 4. Микропрепарат. Серозная аденокарцинома яичника высокой степени злокачественности [27].

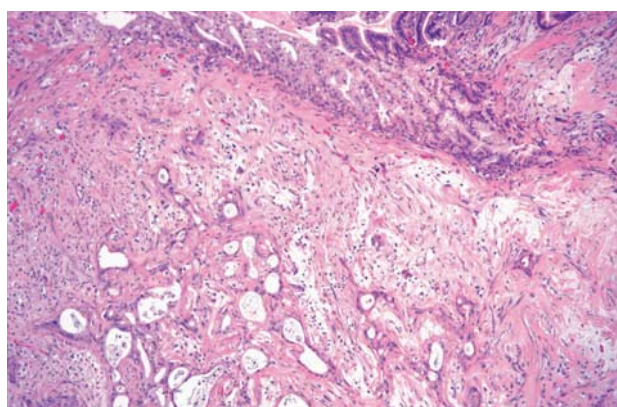


Рисунок 5. Микропрепарат. Муцинозная аденокарцинома яичника [27].

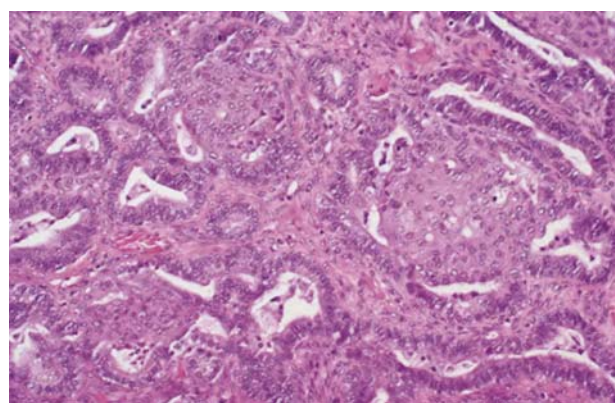


Рисунок 6. Микропрепарат. Эндометриоидная опухоль яичника [18].

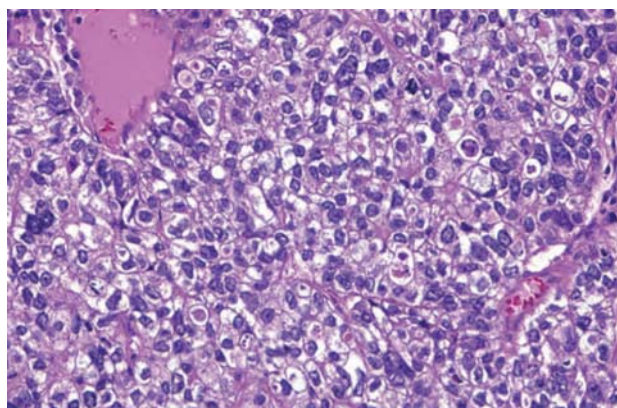


Рисунок 7. Микропрепарат. Светлоклеточный рак яичника [27].

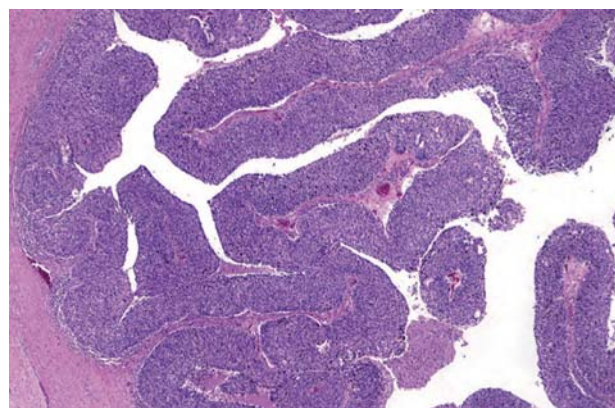


Рисунок 8. Микропрепарат. Переходноклеточный рак яичника [27].

карциномы встречаются гораздо реже. Показатели распространенности этого типа новообразований в последние годы снизились, по-видимому, благодаря развитию новых методов патоморфологической диагностики, в связи с чем многие высокоагрессивные опухоли, ранее ошибочно отнесенные к классу эндометриоидных, классифицируются как серозные. В настоящее время доля эндометриоидных опухолей в структуре злокачественных эпителиальных новообразований яичника составляет 10% [22,30].

Светлоклеточный рак (см. рис. 7). Пять процентов злокачественных эпителиальных новообразований

яичников относятся к светлоклеточному раку. Данный гистiotип чаще встречается у жительниц Юго-Восточной Азии, возникает в более молодом возрасте, чем серозные карциномы, и отличается высокой агрессивностью и низкой чувствительностью к стандартным схемам химиотерапии [7]. Выявлена тесная взаимосвязь светлоклеточного рака с эндометриозом, 50% больных из этой группы являются носителями ARID1A-мутации [39].

Переходноклеточный рак (см. рис. 8). Переходноклеточный рак яичников – редкий гистiotип опухолей, имеющий более благоприятный прогноз, нежели сероз-

ные карциномы, и демонстрирующий высокую частоту ответов на химиотерапию препаратами платины [14].

Другие опухоли. Диагноз «смешанная карцинома» устанавливается в случае, если опухоль имеет участки, относящиеся к более чем одному гистiotипу, и на долю наименьшего компонента приходится более 10 процентов опухолевой массы.

Недифференцированные карциномы встречаются редко и отличаются высокоагрессивным течением [29].

Пограничные опухоли. Пограничные опухоли яичников представляют собой новообразования с низким злокачественным потенциалом и не входят ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных. Преимущественными гистiotипами для пограничных опухолей яичников является серозный и муцинозный, однако эндометриоидные, переходноклеточные, светлоклеточные и смешанные опухоли также встречаются. Основным методом лечения – хирургический, так как ввиду низкой пролиферативной активности данная группа новообразований малочувствительна.

Патогенез

В классической теории этиопатогенеза рака яичников выделяют три основные гипотезы. Гипотеза непрерывной овуляции гласит, что при каждой овуляции происходит повреждение эпителиального покрова яичника с последующей репарацией, приводящей к накоплению генетических поломок и опухолевой трансформации. Подтверждением данной гипотезы является снижение риска развития рака яичников у женщин при уменьшении числа овуляторных циклов на протяжении жизни (паритет, лактация, прием КОК, позднее менархе, ранняя менопауза). Гипотеза избыточной секреции гонадотропинов, в свою очередь, приводит к усилению эпителиальной пролиферации и, возможно, опухолевой трансформации. Этим можно объяснить повышенный риск развития эпителиальных опухолей яичников у женщин с бесплодием и синдромом поликистозных яичников.

Генетическая теория объясняет существование семейных форм рака яичников (I – семейный рак яичников и рак легких; II – изолированный рак яичников; III – синдром Линча II – семейный раковый синдром).

С классических позиций рак яичников считается единым заболеванием, несмотря на существование различных гистологических подтипов, ввиду заметного превалирования в структуре заболеваемости серозных карцином.

Также утверждается, что эпителиальные новообразования яичников образуются из поверхностного эпителия органа, в результате его инвагинации с образованием кист, подвергающихся в дальнейшем злокачественной трансформации. Возникнув первично на яичниках, онкологический процесс затем распространяется на другие органы таза и брюшной полости.

Классическая теория патогенеза рака яичников была разработана на основании результатов исследо-

ваний, проведенных в 70-80 гг. XX в., и не позволила добиться существенного прогресса в профилактике, ранней диагностике и лечении заболевания. В связи с этим в последние годы утвердилась дуалистическая теория патогенеза, основанная на последних достижениях в области патологии и молекулярной биологии, подразделяющая эпителиальные опухоли яичников на карциномы 1-го и 2-го типа [20].

Опухоли 1-го типа отличаются низким злокачественным потенциалом, длительно протекают бессимптомно и зачастую диагностируются на ранних стадиях опухолевого процесса. К ним относятся низкоагрессивные серозные, муцинозные, эндометриоидные и светлоклеточные опухоли, а также злокачественные Бреннеровские опухоли. Для данной группы характерны мутации KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA, ARID1A и относительная генетическая стабильность. Ступенчатая прогрессия данных новообразований от доброкачественных предраковых процессов до инвазивного рака хорошо изучена [20,22].

К карциномам 2-ого типа относят высокоагрессивные опухоли серозной, эндометриоидной и смешанной мезенхимальной гистологии, а также недифференцированные опухоли. Заболевание чаще всего диагностируется на поздних стадиях и отличается выраженной генетической нестабильностью [20,22]. Основным генетическим маркером опухолей 2-го типа является мутация в гене TP53. В исследовании Bell, Verchuck данная мутация была обнаружена в 96% случаев высокоагрессивного серозного рака яичников. 22% высокоагрессивных эпителиальных новообразований яичников также несут BRCA 1/2 мутации [3].

В последние годы накоплены сведения в поддержку теории о том, что первичный очаг эпителиального рака яичников в большинстве случаев находится не в яичниках [20].

Показано, что источником доброкачественных и злокачественных серозных новообразований яичника являются серозные интраэпителиальные карциномы фаллопиевых труб, распространяющиеся или метастазирующие впоследствии на яичник [23].

Первичным источником эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников могут быть предсуществующие очаги эндометриоза, возникающие, как предполагается, вследствие ретроградного заброса частиц эндометрия при менструации [19].

Источник развития муцинозных и переходноклеточных опухолей яичников до настоящего момента точно не установлен, однако существуют данные о том, что в этой роли могут выступать участки переходного эпителия в зоне мезотелиально-тубарного сочленения на фимбриях фаллопиевых труб [30].

Скрининг

К настоящему времени не разработано скрининговых тестов для ранней диагностики рака яичников с доказанной эффективностью. Такие методы, как оценка уровня сывороточного маркера CA125 (Cancer

Antigen 125, раковый антиген 125) и трансвагинальное УЗИ органов малого таза, не показали преимуществ в снижении смертности от заболевания в мультицентровых клинических исследованиях, более того, в группе скрининга наблюдалось повышенная морбидность в связи с возрастанием числа оперативных вмешательств у ложноположительных пациенток [37].

В связи с этим проведение скрининга с использованием УЗИ или измерения уровня маркера СА 125 как в общей популяции, так и в группах высокого риска не может быть рекомендовано на настоящем этапе развития медицины [37].

Несмотря на неудачные попытки внедрения скрининговых программ в прошлом, высокая актуальность проблемы диктует необходимость разработки новых методов для ранней диагностики данного заболевания.

Одним из крупнейших исследований, проводимых в настоящий момент и посвященных проблеме скрининга рака яичников, является United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (британское совместное исследование по скринингу рака яичников). В нем приняли участие 202,638 женщин в постменопаузе, которые были рандомизированы в группу ежегодного УЗ-скрининга, группу мультимодального скрининга: определение уровня сывороточного маркера СА 125 с интерпретацией результатов по алгоритму ROC (Risk of Ovarian Cancer – риск рака яичников) и трансвагинальное УЗИ в качестве теста 2-го уровня, а также группу контроля.

Окончательные результаты исследования еще не получены, однако анализ предварительных данных показал, что использование алгоритма ROC, основывающегося на неоднократном определении уровня маркера СА 125, с компьютерной оценкой динамики изменения показателя, позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность скрининга [26].

Публикация окончательных результатов исследования ожидается в 2016 г., что позволяет надеяться на возможность пересмотра сложившегося подхода к скринингу рака яичников.

Диагностика

На ранних стадиях рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, которая зачастую игнорируется пациентками. Однако даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса симптомы остаются неспецифичными (диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, боли в животе различной интенсивности и локализации) [6].

Данные особенности делают раннее клиническое выявление заболевания крайне затруднительным и подчеркивают необходимость использования в дифференциальной диагностике широкого спектра лабораторных и инструментальных методов исследования.

После тщательного клинического обследования в практике рутинно используется определение уровня

маркера СА125 для подтверждения диагноза. Однако практическая ценность этого метода для диагностики рака яичников на ранней стадии остается дискуссионной, так как повышение уровня маркера отмечается лишь у 50% пациенток с 1-й стадией заболевания.

На более поздних стадиях уровень СА 125 повышается у 85% пациенток. Изменение уровня маркера СА125 не является патогномичным признаком рака яичников и встречается как при опухолях других локализаций (молочная железа, кишка, легкие, поджелудочная железа), так и при доброкачественных состояниях (кисты яичников, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза) [22].

Проведение дифференциальной диагностики рака яичников необходимо у женщин с выявленным при клиническом обследовании пальпируемым образованием в области придатков или при повышении уровня маркера СА 125.

В настоящее время предложены различные алгоритмы дифференциально-диагностического поиска у таких пациенток. Наиболее широко распространены: субъективная оценка данных трансвагинального и трансабдоминального УЗИ, а также расчет RMI (Risk of Malignancy Index – индекс риска злокачественности).

Определение RMI проводят по следующей формуле: $RMI = CA125 \times M \times U$, где СА125 – уровень маркера СА 125 в сыворотке крови больной, М – индекс, зависящий от менструального статуса женщины (1 – для пациенток в пременопаузе, 3 – для пациенток в постменопаузе, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года, или возраст старше 50 лет у пациенток, подвергшихся гистерэктомии), U – индекс, определяемый по результатам УЗИ (0 – 0 баллов, 1 – 1 балл, 3 – 2 или более баллов. По одному баллу начисляется при обнаружении на УЗ многокамерности образования, солидных включений, двухстороннего поражения или внутриабдоминальных метастазов). $RMI > 200$ считается высокоподозрительным и требует дальнейших диагностических мероприятий.

Несмотря на то, что СА 125 является наиболее распространенным сывороточным маркером рака яичников, в настоящее время выявлены и другие молекулы, имеющие высокий потенциал использования в диагностике данного заболевания.

Наиболее изученным из них является маркер HE4 (человеческий эпидидимальный белок 4), который показал более высокую (78,8 против 51,5%) чувствительность по сравнению с СА125 в дифференциальной диагностике эпителиального рака яичников первого патогенетического варианта и доброкачественных опухолей этого органа [12].

Кроме того, использование маркера HE4 оказалось оправданным в дифференциальной диагностике эпителиального рака и метастатического поражения яичников [33].

Многообещающим подходом в биохимической диагностике рака яичников является расчет индекса ROMA

(Risk Of Malignancy Algorithm – алгоритм оценки риска злокачественности процесса), который проводят с использованием специального программного обеспечения, учитывая уровень сывороточных маркеров СА125 и HE4, а также менструальный статус женщины.

Несмотря на большие ожидания, возлагаемые на новые алгоритмы биохимической диагностики рака яичников, на данный момент ни один из них не показал убедительных преимуществ над УЗИ, выполненным на аппарате экспертного уровня специалистом, имеющим достаточный опыт проведения исследований в онкогинекологии [36].

УЗИ является визуализационным методом первого уровня в диагностике рака яичников.

Дополненное цветовым доплеровским картированием УЗИ обладает высокой чувствительностью (88-100%, по данным различных авторов) в выявлении новообразований в области придатков матки, однако специфичность при этом колеблется в широких пределах (от 39 до 89%), что в первую очередь обусловлено высокой операторозависимостью исследования [16,25].

В соответствии с результатами УЗИ женщин с объемными образованиями яичника можно распределить на три группы. При доброкачественной структуре образования использование дополнительных методов визуализации не требуется. У 20% пациенток УЗИ не позволяет отнести опухоль ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных. Для таких образований с «пограничным риском злокачественности» экспертами ESUR (Европейское общество по урогенитальной радиологии) рекомендовано выполнение МРТ в качестве исследования второго уровня. При обнаружении опухоли яичников, имеющей злокачественную структуру по результатам УЗИ, методикой выбора является КТ с контрастным усилением, позволяющая оценить распространенность опухолевого процесса и провести неинвазивное предоперационное стадирование [5,32].

Чувствительность МРТ без контрастного усиления в дифференциальной диагностике образований «промежуточного риска злокачественности по УЗИ» составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82%, при уровне специфичности от 87 до 98% [16].

Применение контрастного усиления гадолинием позволяет повысить чувствительность исследования до 77-84% с одновременным повышением специфичности до 94-99%, что делает МРТ с контрастным усилением предпочтительным методом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки [11].

В соответствии с большинством национальных и международных клинических рекомендаций основным лучевым методом, применяемым для стадирования и первичной оценки его резектабельности, является КТ с контрастным усилением [22,32,37].

Однако, несмотря на это, чувствительность и специфичность результатов КТ в определении технической

возможности выполнения оптимальной циторедукции составляет лишь 69,2-79% и 71,4-75% соответственно. А для определения стадии заболевания чувствительность составляет не более 50% при специфичности 85-90% [5,16]. Кроме того, существуют публикации, в которых достоверность КТ в оценке резектабельности опухолевого процесса при заболевании на стадии III-IV по FIGO оценивается в 63%, в связи с чем авторы рекомендуют отказаться от данной методики при решении вопроса о возможности оперативного лечения таких пациенток [24].

Применение МРТ не является рутинной процедурой для предоперационного стадирования заболевания ввиду большей продолжительности исследования и сложности выполнения контрастирования при необходимости сканирования двух полостей. Однако для пациенток с аллергическими реакциями на внутривенные йодсодержащие контрастные препараты, а также при наличии легкой или среднетяжелой почечной недостаточности МРТ является методом выбора, не уступающим КТ по точности стадирования, составляющей, по данным различных исследователей, от 70 до 96% (см. рис. 9) [11,21].

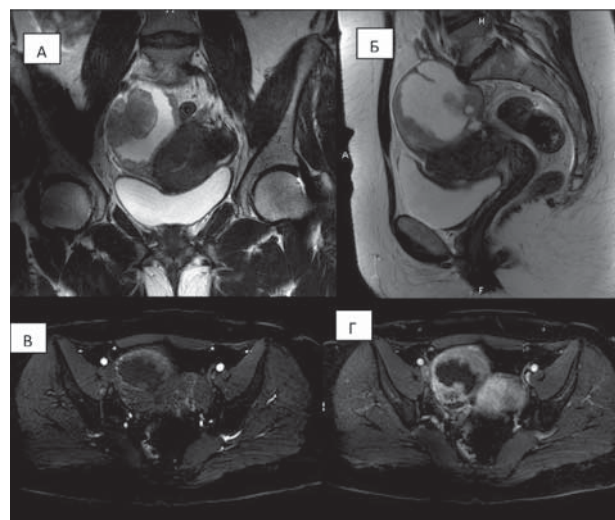


Рисунок 9. Магнитно-резонансная томография:

А – T2-взвешенное изображение – корональная плоскость; Б – T2-взвешенное изображение – сагитальная плоскость; В, Г – T1-FatSat до и после введения контрастного препарата четко визуализируется сложная по структуре опухоль, исходящая из правого яичника, с выраженным мягкотканым компонентом, с распространением в правый параметрий, на заднюю стенку тела матки, в паравезикальное пространство.

Однако использование КТ и конвенционных методик МРТ дает лишь анатомическую картину заболевания, и зачастую не позволяет визуализировать мелкие метастазы внутри брюшной полости. Данные ограничения обуславливают повышенный интерес исследователей к функциональным методикам визуализации, таким как ПЭТ/КТ, диффузионно-взвешенное МРТ

и метод МРТ-перфузии, которые за счет способности к определению начальных, функциональных изменений в тканях организма позволяют распознавать ранние, макроскопически не различимые очаги заболелания [21].

Метод диффузионно-взвешенного МРТ (DWI) основывается на регистрации Броуновского движения протонов в биологических тканях. В областях с повышенной плотностью клеточных элементов (таких как опухоль) способность частиц совершать подобные движения снижается, что позволяет визуализировать злокачественные очаги на ранних стадиях, без применения контрастных веществ и проводить неинвазивную предоперационную диагностику даже у пациенток с нарушенной функцией почек и аллергией на контрастные препараты [11].

В ткани опухоли яичника обнаруживается значительная перестройка архитектоники сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется в значительном преобладании вновь образованных, неполноценных сосудов с нарушенным перичитарным покровом и гиперэкспрессией клетками эндотелия рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Выявление участков ткани с аномальным кровотоком возможно благодаря методике МРТ-перфузии. Использование данной техники в дополнение к стандартному протоколу МРТ органов малого таза позволило в эксперименте повысить точность диагностики у пациенток с образованием яичников неопределенной степени злокачественности по УЗИ на 25%. Кроме этого, благодаря тому, что метод базируется на математическом анализе кривых распределения контрастного препарата в сосудистом русле, использование этого протокола позволяет добиться наиболее низкой операторозависимости среди диагностических подходов к новообразованиям яичника [35].

Использование ПЭТ/КТ в первичной диагностике рака яичников не получило широкого распространения в связи с высоким числом ложноположительных результатов, особенно среди пациенток в пременопаузе. В то же время в диагностике рецидивов заболелания ПЭТ/КТ, особенно в сочетании с динамической оценкой уровня сывороточного маркера СА125, демонстрирует более высокую чувствительность (91-98,3%) и специфичность (88-91,2%), чем любой другой метод лучевой диагностики [8,15,16].

Помимо лучевых методов, в условиях все более широкого распространения неоадьювантной химиотерапии для лечения больных с распространенным опухолевым процессом на момент постановки диагноза, большого интереса заслуживает метод пункционной биопсии под УЗИ- или КТ-контролем. Проведенные исследования показывают, что данная методика является безопасной и в большинстве случаев обеспечивает получение достаточного количества материала для проведения гистологического исследования, позволяющего подтвердить диагноз и подобрать оптимальный режим химиотерапии [13,34].

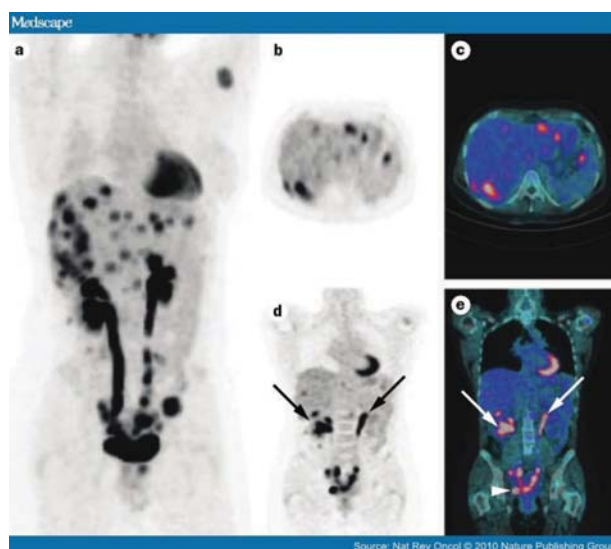


Рисунок 10. ПЭТ-КТ пациентки 29 лет, страдающей раком яичников IV стадии: а) проекция максимальной интенсивности (МIP) – множественные участки повышенного накопления ^{18}F -флуордезоксиглюкозы в печени, перитонеально и в внутрибрюшных лимфоузлах. Отдаленный метастаз в головке левой плечевой кости [21].

Заключение

Основными достижениями в исследовании проблемы этиопатогенеза рака яичников в последние десятилетия следует признать разработку гипотезы экстраовариального первичного очага заболелания и углубление знаний в области молекулярных основ развития опухолевого процесса, что позволило создать принципиально новую, патогенетически обоснованную классификацию злокачественных новообразований яичников эпителиального происхождения.

В области диагностики перспективной оказалась разработка шкал риска рака яичников, позволяющих обобщить данные, получаемые при различных методах исследования (измерение уровня сывороточных маркеров, данные УЗИ, анамнез женщины). Использование данных шкал позволяет добиться увеличения чувствительности и специфичности ранней диагностики заболелания.

Достижения методов лучевой диагностики, в первую очередь МРТ, значительно расширили возможности для неинвазивной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений яичников. Кроме того, появилась возможность эффективно выделять пациенток, которым показано первичное хирургическое лечение, и группу больных для неоадьювантной химиотерапии и отложенной циторедуктивной операции.

Приоритетным направлением для дальнейших исследований, по мнению авторов, должна оставаться разработка методов ранней диагностики заболелания и скрининговых программ, что представляется наиболее эффективным путем снижения летальности, связанной с раком яичников.

Литература/References:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М. 2015; 250 с. / Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) (in Russian)]. Moscow. 2015; 250 s.
- Barakat R.R., Markman M., Randall M. Principles and practice of gynecologic oncology. – 5th ed. Philadelphia. 1088 p.
- Bell D. et al. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature*. 2011; 474.7353: 609-615.
- Berek L., Neville N. (eds) Berek&Hacker's gynecologic oncology, 5th edn. Philadelphia. 2010; 912 p.
- Borley J., Wilhelm-Benartzi C. et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG*. 2015 May; 122 (6): 843-9.
- Cannistra S.A. Cancer of the Ovary. *NEJM*. 2004; 351:2519-29.
- Chan John K., Teoh D., Hu Jessica M. et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic Oncology*. 2008; 109: 370-376.
- Chen Y.M., Chen T., Zee C.S. et al. Is there an impact of 18F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center.
- Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013; 49 (6): 1374-1403.
- Fischerova D. et al. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist*. 2012; 17: 1515-1533.
- Forstner Rosemarie, Meissnitzer Matthias W., Schlattau Alexander & Spencer John A. *MRI in ovarian cancer Imaging Med*. 2012; 4 (1): 59-75.
- Fujiwara Hiroyuki, Suzuki Mitsuki et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women *Tumor Biol*. 2015; 36: 1045-1053.
- Griffin Nyree et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? *EurRadiol*. 2009; 19: 230-235.
- Gusehet S.H. et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 649-653.
- Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol*. 2014 Mar; 83 (3): 463-7.
- Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. *AJR*. February 2010; 194.
- Kinkel K., Lu Y., Mehdizade A., Pelte M.F., Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization – meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2005; 236: 85-94.
- Klatt E.C. Robbins and Cotran Atlas of Pathology. Elsevier, 3rd edition. 2015; 552 p.
- Kurman R.J. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – Shifting the paradigm *Human Pathology*. 2011; 42: 918-931.
- Kurman R.J. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. *Am J SurgPathol*. 2010 Mar; 34 (3): 433-443.
- Kyriazi S., Kaye Stan B., Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nature reviews*. 2010 Jul; 7 (7): 381-93.
- Ledermann J. A., Raja F.A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6): vi24-vi32.
- Lee Y., Miron A., Drapkin R. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol*. 2007; 211: 26-3569.
- MacKintosh M.L., Rahim R., et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Jul; 34 (5): 424-8.
- Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor: A Systematic Quantitative Review *International Journal of Gynecological Cancer*. February 2009; 19 (2): 230-236.
- Menon Usha et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol*. 2015; 33.
- Nucci M. R. Olivia Esther *Gynecologic Pathology Elsevier Churchill Livingstone*. 2009; 709 p.
- Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Tumors of the Ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology, 3rd Series, Fascicle 23, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1998: 1-168.
- Seidman J.D., Horkayne-Szakaly I., Haiba M., Boice C.R., Kurman R.J., Ronnett B.M. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol*. 2004; 23: 41-4.
- Seidman J.D., Yemelyanova A., Zaino R.J., Kurman R.J. The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2010; 30: 4-11.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (5): 29.
- Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *EurRadiol*. 2010; 20: 25-35.
- Stiekema A. et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecologic Oncology*. 2015 Mar; 136 (3): 562-6.
- Thabet Ashraf et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy. *Efficacy and Safety J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25: 1922-1927.
- Thomassin-Naggara I., Balvay D. et al. Added Value of Assessing Adnexal Masses with Advanced MRI Techniques. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 785206, 10 p.
- Van Gorp Toon et al Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer*. 2012; 48: 1649-1656.
- Wagner U., Harter P. et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. 2013, 103 s.
- Wilkinson N., Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. Springer-Verlag. London. 2014; 524 p.
- Yamamoto S., Tsuda H. et al. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Modern Pathology*. 2012; 25: 615-624.

Сведения об авторах:

Солопова Алина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Чашин Александр Андреевич – интерн кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: г. Москва, пр. Маршала Жукова, д. 66, кв. 55, Москва, Россия, 123103. E-mail: alexchashchin@gmail.com.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Solopova Alina Evgenievna – docent at the Department of Radiology of the First Moscow Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Chashchin Alexander Andreevich – MD, intern of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: Marshal Zhukov av., 66-55, Moscow, Russia, 123103. E-mail: alexchashchin@gmail.com.

Solopova Antonina Grigorievna – MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Макацария А.Д.¹, Воробьев А.В.¹, Чабров А.М.², Савченко А.А.², Мищенко А.Л.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений, в то же время активация системы гемостаза способствует росту и метастазированию опухолевой ткани. В статье приводятся современные представления о патогенетических особенностях взаимодействия системы гемостаза и иммунной системы в условиях опухолевого роста. Первую категорию такого рода факторов мы обозначаем как «специфические опухоль-зависимые», вторую – как «общепатологические» факторы риска, третью – как «терапия-зависимые» факторы риска. Патогенез взаимодействия «система гемостаза – опухолевая ткань – иммунная система» включает факторы, связанные с ответом на опухоль: воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения, а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. А именно: прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). Опухолевые клетки активируют коагуляционный каскад или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию.

Ключевые слова

Злокачественные новообразования, тромботические осложнения, система гемостаза, метастазирование опухолевой ткани, иммунная система, ДВС-синдром, тромбофилия, воспаление, гемодинамические нарушения, неоангиогенез, патогенез тромботических осложнений, онкологические больные, профилактика тромбозов, нарушения гемостаза, TF, VEGF.

Статья поступила: 14.12.2015 г.; в доработанном виде: 27.01.2016 г.; принята к печати: 16.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Макацария А.Д., Воробьев А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., Мищенко А.Л. Значение иммунной системы в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 84-98.

PATHOGENIC ASPECTS OF INTERACTION BETWEEN THE TUMOR TISSUE AND HEMOSTATIC SYSTEM

Makatsariya A.D.¹, Vorobev A.V.¹, Chabrov A.M.², Savchenko A.A.²

¹ First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

² Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

Summary

Cancer is a risk factor for thrombotic complications, while activation of the hemostatic system contributes to the growth and metastasis of the tumor tissue. The paper presents the modern ideas of the pathogenetic features of the interaction of the hemostatic system and immune systems in terms of tumor growth. First category of such factors we refer to as "specific tumor-dependent", the second – as "general pathological risk factors", the third – as "therapy-dependent" risk factors. Pathogenesis of interaction "hemostatic system – tumor tissue – immune system" includes factors related to the response to the tumor: inflammation, acute phase reaction, dysproteinemia, focal necrosis, hemodynamic abnormalities, as well as specific factors caused by the tumor cells and tumor-associated macrophages. Namely: procoagulant and fibrinolytic activity of cancer cells and their interaction with platelets, mononuclear macrophages and endothelium, angiogenesis, iatrogenic aspects (chemotherapy, hormone therapy). Tumor cells activate the coagulation cascade or fibrinolysis system, providing conditions for its further spread, stimulation of angiogenesis, increased vascular permeability, which in turn promotes metastasis.

Key words

Malignancies, thrombotic complications, hemostatic system, metastasis of tumor tissue, the immune system, DIC, thrombophilia, inflammation, hemodynamic disorders, angiogenesis, pathogenesis of thrombotic complications, cancer patients, prevention of thrombosis, hemostasis disorders, TF, VEGF.

Received: 14.12.2015; **in the revised form:** 27.01.2016; **accepted:** 16.02.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Makatsariya A.D., Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Mishchenko A.L. Pathogenic aspects of interaction between the tumor tissue and hemostatic system. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 84-98 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.
E-mail address: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A.D.).

Введение

Традиционный подход к лечению злокачественных опухолей заключается в том, что максимум внимания уделяется лечению основного заболевания (то есть хирургическому вмешательству) и борьбе с метастазами (то есть лучевой, химио- и гормонотерапии), но не вмешательству в сам процесс метастазирования с целью его ограничения. Таким образом, полностью упускается из виду взаимовлияние как опухолевой ткани на систему гемостаза, так и системы гемостаза на рост и распространение новообразования.

По современным представлениям, тромбозы вен и артерий, тромбоэмболии, хронический синдром диссеминированного или локального внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) являются грозными осложнениями у онкологических больных. Клинически венозный тромбоэмболизм и рак имеют два основных проявления: с одной стороны, тромбоз может быть единственным клиническим симптомом

скрыто протекающего рака, с другой – у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз [13].

Актуальность проблемы изучения взаимодействия опухолевой ткани и системы гемостаза и следующие из этого проблемы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных способствуют поиску новых способов эффективной диагностики тромбофилических состояний и методов профилактики этих осложнений с целью снижения преждевременной смертности этих тяжелых больных.

Патогенетические особенности опухолевого роста

Раковая клетка может инициировать коагуляцию непосредственно через взаимодействие с тромбоцитами и/или системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин, или косвенно, стимулируя мононуклеарные клетки, что ведет к синтезу

различных прокоагулянтов. Запуск свертывания может рассматриваться как особый тип воспалительной реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда или внутрисосудистой агрегации раковых клеток, или поступление клеток опухоли в кровоток. Увеличение прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная деятельность противосвертывающей системы ведут к гиперкоагуляции, как результату злокачественного развития [14].

Состояние гиперкоагуляции при раке обусловлено комплексом взаимодействий опухолевых клеток и их продуктов с клетками организма. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад, что ведет к тромбозам, или проявлять прокоагулянтные свойства, или ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов.

Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживается у онкологических пациентов, эти процессы приводят к увеличению риска тромбозомболических осложнений. Активация свертывания крови при раке – сложный феномен, включающий множество компонентов системы коагуляции и многочисленные взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками крови, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные клетки [12,14]. Таким образом, общепатологический смысл нарушений в системе гемостаза, чаще по типу развития ДВС-синдрома из-за избыточной активации систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, со стороны организма состоит в ограничении распространения опухоли, а со стороны опухоли – в увеличении мета-статического потенциала и создании условий для максимально быстрого роста.

Фибрин – «механическая поддержка» для опухоли – способствует ее росту. Осаждение фибрина на

поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстраваскулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные клетки и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризованную соединительную ткань путем активации ангиогенеза [21].

Во время развития онкологического процесса определяющую роль играет взаимодействие между опухолевой тканью, системой гемостаза и иммунной системой. Иммунная система, с одной стороны, является системой, защищающей организм от внешних воздействий, с другой – препятствует распространению эндогенных патологических процессов. Однако в тесном взаимодействии с системой гемостаза иммунный ответ может, в свою очередь, спровоцировать развитие одного из самых грозных патологических процессов – тромбоза и тромбозомболии.

Иммунный ответ и процесс коагуляции могут взаимно активировать друг друга, тем самым приводя к формированию порочного круга. В частности, два из основных цитокиновых медиаторов воспаления – интерлейкин-1b (IL-1β) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α, TNF-α) – обладают прокоагулянтным эффектом *in vivo* и вызывают экспрессию тканевого фактора (ТФ), а также снижают уровень антикоагулянта тромбомодулина на поверхности клеток *in vitro*. Одновременно с этим, помимо функции инициатора процессов коагуляции, тканевый фактор обладает еще и провоспалительной активностью. Повреждение ткани запускает процесс активации коагуляции – тромбин и фактор Ха, взаимодействуя с рецепторами из семейства PARs (рецепторы, активируемые протеазами), дополнительно активируют продукцию провоспалительных цитокинов (см. табл. 1) [5,34].

Компонент системы гемостаза	Механизм	Патогенетический эффект
TFTF	Активация коагуляции в комплексе TF/VIIa Увеличение экспрессии СЭФР	Стимуляция ангиогенеза, увеличение сосудистой проницаемости, образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток, ингибция апоптоза
Комплекс TFTF/VIIa	Активация экспрессии VEGF, VEGF-P, ФРФ, MMP-2, активация тромбоцитов	Активация пролиферации, хемоаттрактантные свойства, активация протеолиза
Комплекс TFTF/VIIa/Ха	Образование тромбина, фибрина	Образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток – стимуляция ангиогенеза, дополнительное увеличение экспрессии TFTF
u-PA, t-PA, PAI-1, PAI-2	Активация протеолиза, фибринолиза	Активация пролиферации, увеличение сосудистой проницаемости, стимуляция ангиогенеза
Тромбоциты	Высвобождение факторов роста, экспрессия Р-селектина, защита от NK-клеток	Активация пролиферации эндотелия, стимуляция адгезии и агрегации, ингибирование апоптоза

Таблица 1. Роль системы гемостаза в росте и прогрессирование злокачественного новообразования.

Примечание. TFTF – tissue factor (ТФ, тканевой фактор); VEGF – vascular endothelial growth factor (СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста).

В свою очередь, эндотелий тонко реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, регулирует множество биологических процессов, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма. Являясь одной из основных мишеней для цитокинов, сами эндотелиальные клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста.

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных стимулов, включая механическую травму сосудов, провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6), эндотоксины, атерогенные стимулы (ЛОНП, гомоцистеин), иммунные комплексы.

Впервые понятие «эндотелиальная дисфункция» было предложено в Williams-Kretschmer для обозначения морфологических изменений эндотелия при различных патологических процессах, затем Rober определил термин «эндотелиальная дисфункция» как изменение экспрессии генов в ответ на различные стимулы, что приводит к изменению функциональных свойств эндотелия [14]. С точки зрения иммунологии, ее характеризовали как активацию продукции цитокинов, молекул адгезии, а с точки зрения патологии гемостаза – как нарушение баланса антитромботической и протромботической активности [14,27]. Понятие «эндотелиальная дисфункция» отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя.

Было выделено два типа ответа эндотелия на воздействие повреждающего фактора: стимуляция эндотелиальных клеток, при которой не происходит изменения экспрессии генов (экспозиция субэндотелиального матрикса, выброс Р-селектина, фактора фон Виллебранда (vWF), PAF из гранул эндотелиоцитов), и активация эндотелиальных клеток, которая наблюдается через 4-6 ч после начала действия провоспалительного стимула и характеризуется изменением экспрессии генов (синтез клеточных молекул адгезии – Е-селектина, CAM-1, VCAM-1; цитокинов – 1L-1, IL-6; хемокинов – IL-8, MCP-1; тканевого фактора – TF) [12].

При повреждении эндотелия его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую. Происходит обнажение проадгезивной поверхности субэндотелиального матрикса, компоненты которого, прежде всего коллаген, vWF, участвуют в адгезии и агрегации тромбоцитов и способствуют образованию тромбоцитарных сгустков [26].

Одним из важнейших цитокинов, оказывающих влияние на сосудистый компонент гемостаза, является фактор некроза опухоли α (ФНО- α), синтезируемый активированными макрофагами и некоторыми другими клетками. Действие ФНО- α на функции эндотелия многообразно: он вызывает выраженное увеличение тромбопластиновой прокоагулянтной активности, одновременно угнетая антикоагулянтное звено: наблюдается истощение тромбомодулин-зависимой активации протеина С тромбином и снижение формирования функционально активного комплекса протеин С/протеин S на клеточной поверхности. Под влиянием ФНО- α отмечено выраженное изменение фибринолитического потенциала – уменьшение продукции эндотелиальными клетками активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и нарастание синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1). *In vitro* ФНО- α вызывает значительные морфологические изменения в цитоскелете эндотелиальных клеток и подавляет их пролиферативную активность, обладает непрямым цитопатическим эффектом посредством стимуляции высвобождения IL-1 моноцитами и эндотелием, вследствие чего происходит усугубление вызванных ФНО- α морфофункциональных изменений в клетках и тканях [5,15,27].

Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия также включают этапы связывания, активации, и окончательной прочной адгезии. На моделях мышей было показано, что в условиях снижения скорости кровотока в образующихся тромбах до 30% клеточного состава составляют клетки лейкоцитарного ряда, в частности 70% нейтрофилов и 30% моноцитов. Причем адгезия лейкоцитарных клеток в условиях снижения скорости кровотока происходит к интактному эндотелию, что, в свою очередь, вызывает экспрессию Р-селектинов, фактора Виллебранда и Е-селектинов. Затем происходит адгезия и активация тромбоцитов, за счет экспрессии Р-селектинов, и формирование тромба на интактном эндотелии, что, в свою очередь, вызывает гипоксию и следующую за ней дополнительную экспрессию селектинов и vWf [26,28].

Различные факторы роста, выделяемые активированными тромбоцитами вследствие разрушения а-гранул, регулируют процессы клеточной пролиферации. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor) способствует пролиферации ГМК и играет важную роль в развитии атеросклероза. CTAP III (Connective Tissue-Activating Peptid III, то есть пептид, активирующий соединительную ткань) вызывает пролиферацию фибробластов.

Селектины представляют собой мембранные гликопротеины, состоящие из экстрацеллюлярного домена, который включает N-терминальный лектиноподобный Ca^{2+} -зависимый домен и короткую последовательность пептидов, подобную эпидермальному фактору роста, а также трансмембранный и цитоплазматиче-

ский домены. Различают три вида селектинов: L-, P- и E-селектины.

L-селектины экспрессируются на поверхности практически всех лейкоцитов и обеспечивают их взаимодействие с эндотелием, а также с другими лейкоцитами.

P-селектины хранятся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток и обеспечивают взаимодействие этих клеток с лейкоцитами. Под действием активаторов тромбоцитов (тромбина, гистамина) и эндотелиоцитов происходит мгновенный выброс P-селектина из секреторных гранул и его экспрессия на поверхности клеток. Максимальная экспрессия P-селектина на мембранной поверхности тромбоцитов и эндотелиоцитов наблюдается в течение 5-10 мин. после воздействия стимуляторов и постепенно снижается в течение 30-60 мин. вследствие эндоцитоза.

E-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками в ответ на воздействие эндотоксина или провоспалительных цитокинов (IL-1 β , ФНО- α). Пик экспрессии E-селектина наблюдается через 4 ч после экспозиции цитокинов, затем его уровень падает в течение 12-24 ч за счет интернализации. Экспрессия E-селектина вовлечена в начальные стадии формирования органных повреждений, особенно почек, легких и печени на модели сепсиса у животных и сопровождается быстрым поступлением нейтрофилов в эти органы [16,26,34].

Взаимодействие селектин-лиганд обеспечивает передачу сигнала внутрь лейкоцита, а также потенцирует действие активаторов лейкоцитов. Так, моноциты синтезируют цитокины только при инкубации с P-селектином и PAF, но не секретируют их при инкубации с P-селектином или с PAF по отдельности.

Активация экспрессии молекул адгезии является ключевым звеном ответа организма на воздействие провоспалительных стимулов. Дифференцированная экспрессия селектинов, интегринов и их рецепторов регулирует аккумуляцию лейкоцитов в тканях. Такая множественная система контроля обеспечивает реакцию организма на различные повреждающие агенты: миграцию нейтрофилов в ткани, пораженные бактериями, ответ эозинофилов на аллергические медиаторы, транспорт лимфоцитов в область, инфицированную внутриклеточными патогенами [12,27].

Роль клеточных взаимодействий в регуляции процессов коагуляции и воспаления

Тромбоциты имеют огромное значение в развитии тромбообразования при системном воспалительном ответе. Под действием провоспалительных агентов наблюдается повреждение эндотелия и обнажение прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса, которая содержит различные компоненты, включая коллаген, vWF, витронектин, ламинин, TSP-1, обеспечивающие адгезию и активацию тромбоцитов. VWF связывается с гликопротеином Ib на поверхности

тромбоцитов, обуславливая их адгезию; кроме того, vWF является белком острой фазы воспалительного ответа и служит маркером повреждения сосудов при воспалении [12,14,28].

Активация тромбоцитов при воспалении может происходить также и непосредственно под влиянием провоспалительных медиаторов, например PAF. Системная активация коагуляционного каскада при воспалении приводит к генерации большого количества тромбина, который является мощнейшим агонистом тромбоцитов. Под воздействием эндотоксина и цитокинов происходит активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации (адреналина, АДФ, серотонина, ТХА2). В результате массивной внутрисосудистой агрегации происходит разрушение и деградация тромбоцитов, что приводит к дальнейшему высвобождению стимуляторов агрегации в плазме и обуславливает явление потенциальной гиперагрегации тромбоцитов.

В последнее время взгляды на механизмы межклеточного взаимодействия претерпели существенные изменения. Традиционно рассматривались только взаимодействия между одинаковыми типами клеток. Благодаря бурному развитию молекулярной биологии были открыты новые классы рецепторов адгезии, что позволило установить природу сложных межклеточных взаимоотношений и расширить представления об их функции и участии в различных патологических процессах.

Важную роль в регуляции процессов коагуляции и воспаления играют взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов. Активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности P-селектины, в норме хранящиеся в α -гранулах. P-селектины обеспечивают связывание активированных тромбоцитов с моноцитами, ПЯЛ и некоторыми Т-лимфоцитами.

В области геморрагии происходит вовлечение лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия включают процессы связывания, активации и прочной адгезии. P-селектин тромбоцитов связывается с рецептором PSGL-1, постоянно экспрессируемым на поверхности лейкоцитов. P-селектин, взаимодействуя одновременно с рецепторами на лейкоцитах и на эндотелии, выступает в роли моста, обеспечивающего доставку лейкоцитов к сосудистой стенке. Это способствует вовлечению лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов и миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой. Кроме того, P-селектины опосредуют передачу внутриклеточного сигнала и участвуют в регуляции экспрессии многих провоспалительных медиаторов. Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам повышается продукция таких факторов, как цитокины, TF, и активируется как система гемостаза, так и воспалительный ответ [16,26,28].

В течение воспалительного процесса лейкоциты взаимодействуют не только с эндотелиальными клетками, но и друг с другом. Этот процесс обеспечивается

взаимодействием L-селектинов с лейкоцитарными рецепторами PSGL-1, благодаря чему происходит двусторонняя связь адгезированных лейкоцитов с лейкоцитами, находящимися в кровотоке. Такое взаи-

модействие обеспечивает вовлечение новых лейкоцитов в воспалительный ответ.

Ключевым звеном развития воспаления является повреждение сосудистого эндотелия (см. рис. 1).

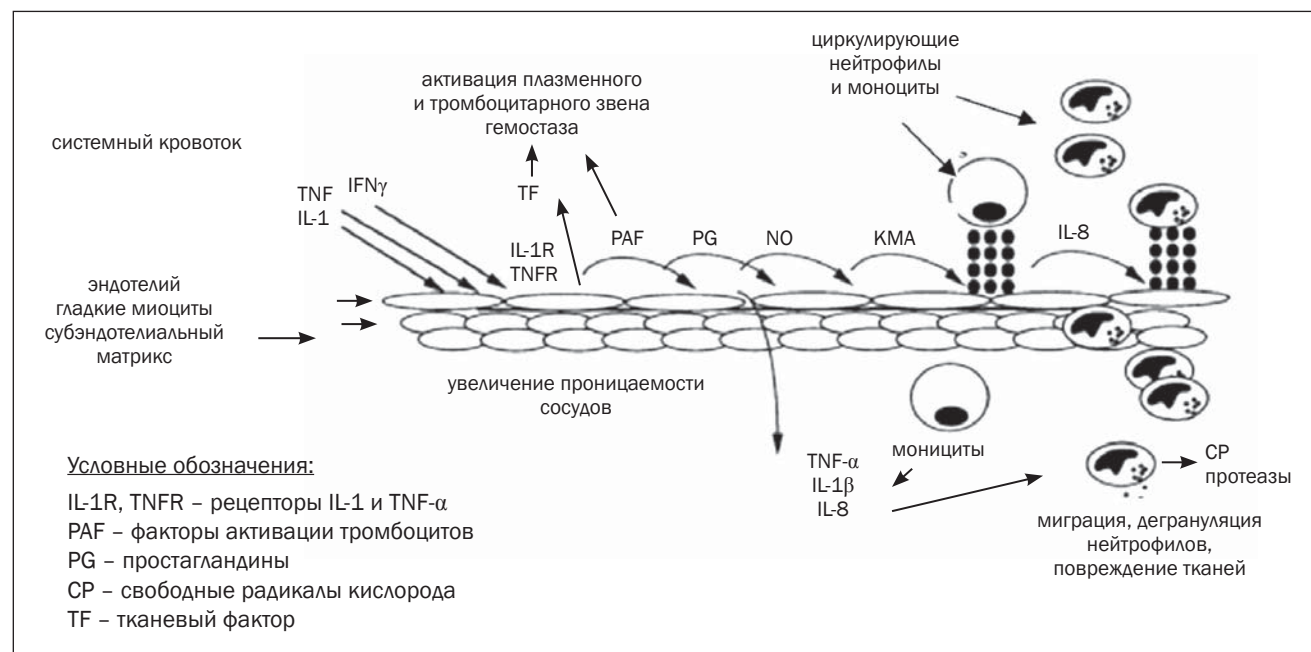


Рисунок 1. Патогенез эндотелиальной дисфункции при воспалении.

Формирование эндотелиальной дисфункции происходит под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обуславливает активацию процессов коагуляции, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходит непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины, фактор активации тромбоцитов (PAF), колониестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан А2, простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, различные протеазы, которые участвуют в повреждении тканей [29].

Мононуклеарные фагоциты лимфоретикулярного инфильтрата опухолей могут влиять на гемостаз путем выработки веществ с прокоагулянтной активностью в ответ на различные воздействия, при этом экспрессируемый уровень прокоагулянтной активности существенно выше, чем у периферических мононуклеарных фагоцитов. В частности, при воспалении активированные моноциты продуцируют тканевой тромбопластин (TF), частично активированный фактор VII, факторы X, IX, II, запуская, таким образом, один из альтернативных путей активации процесса свертывания крови [28,29,32].

Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуля-

ции. В результате обнажения прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса увеличивается экспрессия тканевого фактора. Избыточная продукция тромбина, PAF, клеточных молекул адгезии способствует вовлечению в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза. Неотъемлемой частью патогенеза воспаления является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Связанные опухолью макрофаги являются источником как прокоагулянтной, так и фибринолитической активности, что может способствовать распаду фибрина и компонентов внеклеточного матрикса на поверхности клетки. Помимо активации нормальными физиологическими агонистами, тромбоциты могут активироваться иммуноглобулинами в патологических условиях. При повреждении ткани наблюдается значительное повышение экспрессии активированного протеина С (APC), связанного с моноцитами, и моноцитарного CD 16, а также значительное повышение D-димера и уменьшение уровня антитромбина.

При изучении влияния цитокинов на систему гемостаза установлены следующие закономерности. TNF-α играет ключевую роль в регуляции фибринолиза, однако не является ведущим фактором, активирующим процессы коагуляции. В течение первого часа после внутривенного введения TNF-α происходит выраженная активация фибринолитического ответа,

обусловленная увеличением продукции t-PA и u-PA. Впоследствии наблюдается ингибирование фибринолиза за счет стимуляции экспрессии PAI-1 под действием TNF- α . И в то же время введение антител к TNF- α не влияет на эндотоксин-индуцированную активацию коагуляции; соответственно, уровни F1+2 и TAT-комплексов не изменяются. ИЛ-1 вовлечен в активацию как свертывающей, так и фибринолитической системы; ИЛ-6 является медиатором коагуляционного каскада и не затрагивает систему фибринолиза. ИЛ-10 потенциально может тормозить коагуляционный ответ за счет ингибирования экспрессии тканевого фактора. Однако для уточнения влияния экзогенного и эндогенного ИЛ-10 на систему гемостаза требуются дальнейшие исследования [15,22,34].

В свою очередь, активация фибринолитической системы ведет к образованию плазмина. Продукты деградации фибрина, формирующиеся под действием плазмина, обладают провоспалительными свойствами. Это связано с их способностью увеличивать сосудистую проницаемость. Кроме того, ПДФ являются хемоаттрактантами для нейтрофилов. Плазмин также может активировать комплемент по классическому пути. Факторы комплемента запускают многочисленные биологические реакции. Они вызывают лейкопению, повреждение мембраны и дегрануляцию тромбоцитов, гемолиз эритроцитов с выделением эритроцитарного тромбопластина. Компоненты комплемента также обладают провоспалительной активностью. Так, анафилатоксины C3a, C4a, C5a вызывают дегрануляцию тучных клеток, в результате чего происходит выброс целого ряда провоспалительных агентов, включая гистамин, который вызывает сокращение гладких мышц и увеличение сосудистой проницаемости. Компоненты комплемента C3a и C5a активируют адгезию моноцитов и нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. Таким образом, активация системы комплемента направлена на привлечение в область тканевого повреждения плазмы, содержащей антитела и фагоциты, необходимые для элиминации патогенного фактора.

Мононуклеарные фагоциты могут влиять на гемостаз путем выработки веществ с прокоагулянтной активностью в ответ на различные воздействия, при этом экспрессируемый уровень прокоагулянтной активности существенно выше, чем у периферических мононуклеарных фагоцитов. В частности, моноциты продуцируют тканевой тромбопластин TF, частично активированный фактор VII, факторы X, IX, II, запускающая, таким образом, один из альтернативных путей активации процесса свертывания крови. Особенно велико значение гемокоагуляции мононуклеарного генеза в тканях, где они формируют клеточно-фибриновый вал вокруг очагов воспаления, деструкции или опухолевого роста, что делает указанный барьер менее проницаемым для микроорганизмов и токсинов. Второй такой барьер формируется уже в результате развития ДВС и блокады микроциркуляции в

пораженном органе (локальный ДВС-синдром). Таким образом, злокачественная опухоль, являясь, с одной стороны, источником гиперпродукции тромбопластических веществ, «запускает» ДВС-синдром, а с другой – способствует оседанию окутанных фибрином опухолевых клеток в микроциркуляторном русле и возникновению метастазов [32].

Косвенно на наличие тесной связи между системами гемостаза и иммунного ответа может указывать способность НМГ ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления. Наличие анти-Ха активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF- α . НМГ способен подавлять экспрессию TF, индуцированную под влиянием противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β).

Одним из ключевых моментов воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи Р-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. В настоящее время ведется разработка и испытания модифицированных производных гепарина, которые в меньшей степени влияют на коагуляцию и основной задачей которых является подавление воспалительного ответа. Интересно, что по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НФГ [5].

Особенности функционирования иммунной системы у онкологических больных

В целом у онкологических больных имеются дисфункции клеточного звена иммунной системы:

- 1) нарушение антигенпредставляющей функции дендритных клеток и эффекторной функции Т-лимфоцитов;
- 2) уменьшение пролиферативного индекса и экспрессии α и β субъединиц рецептора интерлейкина 2, а также mRNA гранзима В;
- 3) нарушение баланса «проопухолевых», «противоопухолевых» и «регуляторных» цитокинов.

Эти дисфункции в наибольшей степени характерны для инфильтрирующих опухолей клеток. Активность гуморального звена иммунитета остается нормальной и достаточно долго вообще не зависит от степени опухолевой прогрессии. Более того, нормальная активность гуморальной составляющей иммунитета оказывается фактором, способствующим прогрессированию злокачественного новообразования. Противоопухолевые антитела не только не обладают протективными свойствами, но и экранируют опухолевые клетки от действия эффекторов клеточного иммунитета.

Наиболее существенными причинами, с которыми связана невозможность адекватного иммунного ответа на опухоль, считаются наличие иммунологической толерантности; отсутствие протективных опухолевых антигенов; индуцирование опухолью периферической селекции Т-лимфоцитов и нарушение функций иммунокомпетентных клеток в опухолевом очаге; дисбаланс цитокинов, которые продуцируются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами.

Говоря об иммунодепрессии, свойственной любому онкологическому заболеванию, следует иметь в виду, что ее выраженность и механизмы развития на этапах существования единичных малигнизированных клеток, пролиферирующего опухолевого клона и материнской опухоли значительной массы, которая метастазирует в другие органы и ткани, различны. Для начальных стадий наибольшее значение имеет нарушение экспрессии антигенов МНС I и II классов, а также ко-стимулирующих молекул на дендритных клетках и несостоятельность антигенраспознающего рецептора Т-хелперов. Для поздних стадий опухолевой прогрессии характерно снижение значений количественных и качественных показателей клеточного иммунитета, затрагивающих Т-лимфоциты, NK-клетки, цитотоксические моноциты/макрофаги и LAK-клетки.

В процессе опухолевой прогрессии маскировка злокачественно трансформированных клеток от эффекторов иммунной системы в числе прочего обеспечивается наличием барьера из фибрина. Фибриновые волокна всегда присутствуют в любой опухолевой ткани, что особенно характерно для зоны активной пролиферации малигнизированных клеток. В зоне опухоли мощный фибриновый барьер образуется за счет извращения процессов перманентной стимуляции фибриногенеза и сопутствующего фибринолиза. Со стороны опухолевых клеток инициирующее воздействие на компоненты системы гемостаза и процесс образования фибрина опосредуется присутствующими в зоне опухоли макрофагами, реакция которых на малигнизированные клетки выражается усилением продукции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 и других активных молекул. На поверхности клеток эндотелия и активированных макрофагов провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания крови [12,22].

В очаге опухолевого роста защитная роль фибрина искажается, и трансформированные клетки используют фибриновую сетку как механический барьер от клеток иммунной системы. Фибрин также повышает устойчивость малигнизированных клеток к химиотерапии [10].

Фибрин необходим для обеспечения возможностей роста малигнизированных клеток. Нити фибрина формируют тракт перемещения злокачественно трансформированных клеток в структуре ткани и одновременно выступают в качестве защитного барьера от цитотоксических клеток иммунной системы. Фибрин

является для раковых клеток и основным трофическим материалом. Раковые клетки потребляют фибрин в 10 раз более активно, чем другие белки. В структуре опухолевой ткани фибрин выполняет, кроме того, функцию внеклеточного матрикса. Нити фибрина оказывают стимулирующее действие на фибробласты, присутствие которых в опухоли необходимо для поддержания концентрации потребляемых раковыми клетками ростовых факторов и секреции компонентов, входящих в строю опухолевой ткани. Злокачественно трансформированные клетки используют фибрин в своих целях благодаря их способности определенным образом контролировать активность фибринолитической компоненты гемостаза – системы плазмин – тканевые ингибиторы – активаторы плазминогена.

Активаторы плазминогена tPA, uPA и плазмин являются внеклеточными протеолитическими ферментами. Из известных тканевых активаторов плазминогена в системе контроля процессов фибринолиза малигнизированных клеток наиболее активно участвует урокиназа (uPA). Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор для урокиназы. Ассоциированная с рецептором урокиназа устойчива к инактивирующим воздействиям физиологических биорегуляторов, выполняет функцию цитопротективного фактора для малигнизированных клеток и инициирует реакции фосфорилирования сигнальных белков фокальной адгезии, которые, в свою очередь, контролируют реакции выживаемости клеток и облегчают прохождение митогенного сигнала. Эта форма урокиназы не теряет протеолитической активности, участвует в образовании плазмينا из плазминогена и совместно с ним осуществляет расщепление фибрина в микроокружении опухолевых клеток. Фибринолиз в структуре опухолевой ткани сочетается с депрессией этого процесса вне опухолевой ткани. Депрессию процесса фибринолиза вне опухолевой ткани обеспечивают активированные малигнизированными клетками макрофаги, которые секретируют ингибитор активаторов плазминогена второго типа PAI-2. Параллельно опухолевые клетки секретируют ингибитор активатора плазминогена первого типа PAI-1. Синтез этого ингибитора в опухолевых клетках стимулирует трансформирующий фактор роста TGF β , образование латентной формы которого в зоне малигнизации инициируется провоспалительными медиаторами. В отличие от урокиназы вне зоны опухоли, ассоциированная с рецептором урокиназа нечувствительна к действию ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Влияние PAI-1 и PAI-2 реализуется по отношению к урокиназе, находящейся вне опухолевой зоны, и образование плазмينا из плазминогена в нормальной ткани и сосудах подавляется. Итогом подобного дифференцированного воздействия малигнизированных клеток на систему фибринолиза является стабилизация фибриногенеза в ближайшем окружении опухолевой ткани и образование защит-

ной сетки фибрина на границе нормальной и опухолевой ткани [5,8,16].

Значение эндотелиальной активации в патогенезе опухолевого роста

Сосудистые эндотелиальные клетки играют главную роль во всех механизмах, которые способствуют воспалительно-индуцированной активации коагуляции. Во время острой инфекции эндотелий активируется патогенами или посредством медиаторов воспаления. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1, ФНО- α , индуцируют TTF в эндотелиальных клетках, который частично «теряется» в растворимой форме. Этот «потерянный» растворимый TTF и объясняет всю сложность определения эндотелиального TTF в иммуногистохимических исследованиях на животных. Эти провоспалительные цитокины вызывают угнетение регуляции антикоагулянтных рецепторов TF и EPCR. Растворимый TTF может также играть и роль ко-фактора при активации ТАФИ (тромбин активированного фибринолитического ингибитора), который медленно угнетает фибринолиз и ведет к ДВС. Применительно к воспалению можно отметить, что уменьшение TTF и EPCR на поверхностях клеток, как это было продемонстрировано на примере микрососудов больных сепсисом, ведет к увеличению воспалительного ответа *in vivo* [14,34].

Другие важнейшие эндотелиальные клеточные механизмы действуют посредством протеаз активированных рецепторов клеточных (PARs). Эти рецепторы соединяются с клеточными сигнальными факторами, которые регулируют эндотелиально-зависимую релаксацию и контракцию, ангиогенез, сосудистую проницаемость и экспрессию Р-селектина, межклеточных адгезивных молекул (МММ) и сосудистых клеточных адгезивных молекул (СКММ). Фосфорилирование клеточных протеинов имеет обратную зависимость по отношению к экспрессии рецепторов, таким образом, регулируя уровень активности. Тромбин, трипсин и АРС являются агонистами PAR-1, PAR-2 активируется главным образом факторами Ха и VIIa. Недавнее исследование кинетики PAR-1 показало, что АРС действительно может активировать PAR, но примерно в 104 раза слабее, нежели тромбин, и необходимая концентрация намного выше, чем таковая при эндогенном АРС *in vivo*. Таким образом, тромбин считается главным агонистом PAR-1 на эндотелиальных клетках. Активаторы коагуляционной системы, в особенности тромбин, могут стимулировать эндотелиальные клетки на экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 и моноцитный хемоатtractический протеин-1 (МНП-1). Эндотелиальные клетки также экспрессируют адгезивные молекулы и фактор роста, что не только существенно для возникновения воспалительного ответа, но также увеличивает коагуляционный ответ. Взаимодействие между тромбоцитами и эндотелиальными клетками, так же как и между тромбоцитами и нейтрофилами, важно

при воспалении. В эндотелиальных клетках Weibel-Palade тельца секретируют фактор Виллебранда и Р-селектин, которые поддерживают функцию тромбоцитов. Активированные тромбоциты совместно с лейкоцитами и эндотелиальными клетками поддерживают концентрацию медиаторов при воспалительном ответе. Таковыми медиаторами являются CD40 – лиганд, липоксигеназы, простагландины и т.п. [33].

Важно отметить, что активации коагуляции предшествует быстрая транзиторная активация фибринолиза. Внутривенное введение эндотоксина вызывает быстрый ответ системы фибринолиза. Сначала происходит высвобождение активатора фибринолиза тканевого и урокиназного типа, а затем следует быстрый подъем уровня PAI-1 за счет усиления его экспрессии под действием провоспалительных цитокинов (преимущественно TNF- α и ИЛ-1 β). Высокий уровень PAI-1 является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ДВС-синдромом. Увеличенное образование тромбина определяется по нарастанию в плазме концентрации пептидов F1+2, образующихся при активации протромбина, а также комплексов тромбин – антитромбин (ТАТ). В то же время, уже через 3 ч после введения эндотоксина ресурсы фибринолитической системы оказываются исчерпанными, и конечным результатом эндотоксинемии является прокоагулянтное состояние [11,15].

Компоненты фибринолитической системы, в частности u-PA и его рецептор u-PAR, принимают участие в регуляции воспалительного ответа, что связано с их способностью модулировать процессы клеточной миграции. u-PAR активирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке или к компонентам субэндотелиального матрикса, например к витронектину. Показано, что миграционная и инвазионная способность лейкоцитов коррелирует с уровнем экспрессии u-PAR на их поверхности. Усиление экспрессии u-PAR на активированных мононуклеарах играет роль в их привлечении в зону ишемии у пациентов с инфарктом миокарда. В качестве одного из возможных механизмов активации миграции лейкоцитов называют усиление деградации экстрацеллюлярного матрикса под действием протеаз (эластазы, плазмина, металлопротеаз), продукция которых регулируется при взаимодействии u-PA с его рецептором. Кроме того, при связывании u-PAR с витронектином активируется трансмембранный сигнальный путь, приводящий к синтезу цитокинов и факторов роста [22,23].

Интересно, что в недавних исследованиях обнаружена противовоспалительная активность PAI-1. Последний, связывая витронектин, препятствует взаимодействию интегринов лейкоцитов с экстрацеллюлярным матриксом, таким образом, предотвращая их адгезию и миграцию. К тому же PAI-1 конкурирует с u-PAR за связывание с витронектином, тем самым уменьшая способность последнего активировать адгезию и миграцию лейкоцитов. *In vitro* обнаружена способность PAI-1 ингибировать эндотоксин-индуци-

рованную продукцию TNF- α мононуклеарами. *In vitro* плазмин усиливает продукцию провоспалительных медиаторов моноцитами за счет активации митогензависимой протеинкиназы [31].

Взаимодействие иммунной и антикоагулянтной систем

Прокоагулянтное состояние при развитии воспаления может прогрессировать вследствие несостоятельности физиологических антикоагулянтных систем. Важнейшее значение при этом имеет эндотелиальная дисфункция.

Повреждение эндотелия приводит к нарушению функции основных регуляторов коагуляционного каскада: AT III, TFPI и антикоагулянтного пути PC, включающего TM, PC и PS, EPCR. Помимо антикоагулянтной функции, эти факторы выступают в роли противовоспалительных агентов.

AT III напрямую связывается с лейкоцитами и способствует снижению экспрессии рецепторов цитокинов и хемокинов. Кроме того, показано, что AT III активирует экспрессию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [10,18].

Важнейшим фактором, обладающим противовоспалительной активностью, является TM. Во-первых, он участвует в активации PC, которому присущи антикоагулянтные и противовоспалительные свойства. Во-вторых, TM активирует TAPI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза). TAPI, представляющий собой прокарбоксипептидазу B, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина, уменьшая интенсивность процессов фибринолиза. TAPI является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a и, таким образом, препятствует комплемент-опосредованному повреждению эндотелия. В-третьих, TM связывает тромбин, блокируя, следовательно, формирование фибрина, активацию тромбоцитов и PARs. Противовоспалительное действие TM связано также с его способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию. О важности TM в регуляции процессов воспаления и коагуляции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: у мышей с мутантным геном TM при введении эндотоксина отмечается более высокий уровень TNF- α и ИЛ-6 и ускоренное образование тромбов по сравнению с контрольной группой.

TFPI также обладает противовоспалительными свойствами. Ингибируя комплекс TF-VIIa, TFPI препятствует образованию тромбина и реализации его провоспалительных эффектов. Применение рекомбинантного TFPI в высоких дозах препятствует формированию тромбина при сепсисе. Однако физиологических доз TFPI отнюдь не достаточно для модулирования коагуляции при системном воспалении.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о значении PC не только для регуляции процессов коагуляции, но и как важнейшего модулятора воспалительного ответа. Так, у крыс с дефици-

том PC наблюдается более выраженная воспалительная реакция на введение эндотоксина и увеличивается риск летальных исходов, тогда как введение PC приводит к уменьшению тяжести органных нарушений и снижению уровня смертности. APC понижает экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотоксинемией [20].

Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействие с PARs. Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs. Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина, являющихся ключевыми причинами развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при воспалении. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и блокировать E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с EPCR. По структуре он гомологичен CD1 (MHC-1). Взаимодействуя с PC, EPCR ингибирует транслокацию NF- κ B в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию тканевого фактора на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином и ингибирует апоптоз эндотелиоцитов. Комплекс EPCR-PC может подвергаться эндцитозу, проникать в клеточное ядро и регулировать транскрипцию определенных генов [21,25]. Однако значение этого процесса пока не определено.

При воспалении наблюдается уменьшение активности всех естественных антикоагулянтных систем организма. Низкий уровень AT III, PC и PS коррелирует со смертностью у пациентов с ДВС-синдромом. При септическом шоке выявляется снижение уровня AT III, нарушение функционирования системы PC.

Снижение уровня PC и AT III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, с их разрушением под действием эластазы – продукта активированных нейтрофилов, а также с нарушением их синтеза, что является проявлением негативной острофазовой реакции при воспалении. Уменьшение активности системы PC при воспалении происходит еще и вследствие снижения экспрессии EPCR на эндотелии под действием провоспалительных цитокинов. Нарушение биологических функций системы PC происходит также за счет снижения количества TM на эндотелии. Это связано с усилением интернализации и ингибирования транскрипции TM под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF- α , ИЛ-1 β). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтрофилов снижают активность TM за счет окисления и его протеолитической деградации под действием эластазы. В результате протеолиза TM на сосудистом эндотелии в крови и в моче человека при различных патологических

состояниях обнаруживается растворимый ТМ. Последний расценивается как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза, а также как доклинический маркер гестоза.

Патогенетические аспекты иммунного ответа в процессе опухолевого ангиогенеза

Под термином «эндотелиальные повреждения» понимают такие изменения в эндотелии, которые происходят в результате воздействия повреждающих факторов, таких как механическая травма сосуда, цитокины, атерогенные стимулы (гомоцистеин, липопротеины низкой плотности – ЛНП), липополисахариды

(эндотоксины), иммунные комплексы и различные микроорганизмы. Таким образом, различные воспалительные, инфекционные и онкологические заболевания, равно как метаболические расстройства, в результате могут быть связаны с расстройством гемостаза. При ангиопластическом повреждении происходит удаление эндотелиоциточной поверхности, которая обладает антиадгезивной, антиагрегантной и профибринолитической активностью. Более того, в результате такого повреждения обнажается проадгезивная поверхность протеинов матрикса, таких как коллаген, фибронектин, фактор фон Виллебранда и фосфолипиды, которые связывают тромбоциты и способствуют образованию фибринового сгустка (см. рис. 2).

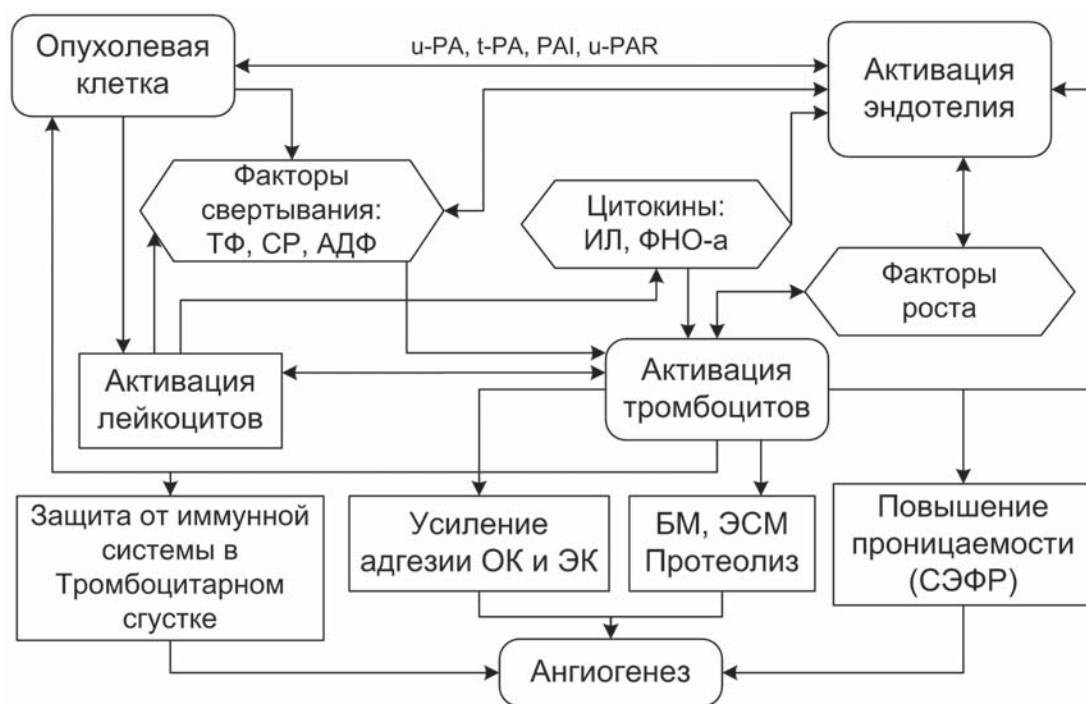


Рисунок 2. Схема опухолевого ангиогенеза.

Опухолевые клетки (ОК) экспрессируют:

а) раковые прокоагулянты, активирующие каскад свертывания:

ТФ – тканевой фактор,
СР – цистеиновая протеаза, АДФ;

б) активаторы и ингибиторы фибринолиза, а также их рецепторы:

u-PA – урокиназный активатор плазминогена,
t-PA – тканевой активатор плазминогена,
PAI – ингибитор активатора плазминогена,
u-PAR – рецепторы урокиназного активатора плазминогена.

Цитокины, взаимодействующие с эндотелием и путем его повреждения активируют прокоагулянтные свойства эндотелиоцитов:

ИЛ – интерлейкины.

ФНО-а – фактор некроза опухоли.

VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР).

Кроме того, опухолевые клетки напрямую взаимодействуют с клетками крови: тромбоцитами, эндотелием, моноцитами.

Общая патология опухолевого неангиогенеза

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев коагуляции, что обеспечивается:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;

- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Заживление раны, образование стромы опухоли и воспаление являются процессами, сопровождаемыми образованием фибрина и продуктов деградации фибрина (FDP). Образование фибрина и FDP стимулирует различные типы ответов сосудистых клеток, направленных на возвращение тканей к нормальному физиологическому состоянию. Ангиогенез требуется для роста и метастазирования злокачественных опухолей. Ангиогенез управляется разнообразными факторами, включая VEGF и антиангиогенный тромбоспондин. Была обнаружена связь между уровнем TGF- β и ангиогенной активностью, а также с уровнем VEGF.

Многочисленные доклинические и клинические исследования показали зависимость роста опухоли от процесса ангиогенеза. Активация коагуляционного каскада зачастую обнаруживается у пациентов с раковыми опухолями. Тромбоциты принимают участие в опухоль-индуцированном ангиогенезе, это утверждение основано на фактах, что тромбоциты богаты стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза и взаимодействуют с эндотелием. Антитромботическое состояние эндотелия нарушается стимулами, исходящими от опухолевых клеток.

С точки зрения биологии опухоли, местные явления в пределах опухоли и на ее поверхности, а также внешних кровеносных сосудах, имеют главное значение. Формирование фибрина вызвано TGF- β , который активирует коагуляционный каскад, активируя фактор X, преобразование протромбина в тромбин и затем фибриногена в фибрин и стабилизацию фибрина. Фибрин – механическая поддержка для опухоли, способствует ее росту. Осаждения фибрина на поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Иммунохимический анализ показал наличие обильной сети капилляров на местах, богатых отложениями фибрина.

Кроме того, фибриноген создает условия для метастазирования. Фибриновая сеть представляет собой временный матрикс, который обеспечивает реваскуляризацию поврежденной ткани. Образование фибрина является результатом активации свертывания крови, которая сопровождает такие процессы, как тромбоз, рост опухоли, воспаление и играет при этом существенную роль в патологическом ответе тканей. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстравакулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные клетки и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Отложения фибрина вокруг

опухоли имеет определенные функции, главным образом, осаждение фибрина является основой формирования начальной структуры опухоли. Через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризованную соединительную ткань путем активации ангиогенеза. Фибрин имеет существенное влияние на воспалительную инфильтрацию опухоли, заключающееся в регулировании формирования стромы и защиты опухоли от иммунной системы [24].

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным соединительнотканым компонентам осуществляется за счет взаимодействия гликопротеиновых рецепторов (GP) тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса или с другими реактивными адгезивными протеинами, включающими vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин.

Рецептором фибриногена на тромбоците является интегрин α IIb β 3. Для взаимодействия с фибриногеном тромбоциты должны быть активированы тромбином, АДФ, адреналином или коллагеном. Эти вещества выбрасываются в значительных количествах при повреждении сосудистой стенки, и, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности тромбоцитов, запускают каскад внутриклеточных активаторов. Активирующие влияния приводят к экспрессии рецептора фибриногена и изменению его конформации, что ведет к активации рецептора [9].

Тромбин, кроме того, что участвует в активации коагуляции, играет существенную роль в росте опухоли и метастазировании, увеличивая адгезивные свойства опухолевых клеток и действует как проангиогенный фактор. Рецепторы с высокой аффинностью к тромбину были обнаружены на поверхности опухолевых клеток. Также тромбин стимулирует ингибитор активатора плазминогена ткани (t-PAI), ингибируя фибринолитическую систему.

Не все опухоли характеризуются таким типом местного взаимодействия с системой коагуляции. Существует множество типов опухолей, не выделяющих TF и не вызывающих образование тромбина, но экспрессирующие тканевой активатор плазминогена (t-PA), особенно урокиназный (u-PA). Дегградация внеклеточных матричных белков облегчена чрезмерной экспрессией u-PA, t-PA и u-PAI (рецептор урокиназного активатора плазминогена). t-PA является ферментом эндотелиальной клетки. К факторам, регулирующим его секрецию эндотелием, относятся тромбин, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, адреналин и интерлейкины. В плазме t-PA циркулирует в виде комплекса с естественным ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1), и лишь 5% и меньше t-PA циркулирует в свободной активной форме. Другим важным активатором плазминогена является активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA) [16,19,27].

Основными факторами, обуславливающими опухолевый ангиогенез, являются прежде всего тканевой фактор (TF), тромбин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фибриноген и фибрин, а также про-

дукты деградации фибрина. Стимулирующее влияние на процесс ангиогенеза в опухолевой ткани оказывают: тканевый фактор (TF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбин, фактор роста фибробластов (FGF-2), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины, мембранные металлопротеиназы (MMPs), фибрин и его фрагменты. К факторам, препятствующим опухолевому ангиогенезу, относятся: тромбоспондин, эндостатин, интерфероны α , β , γ , антигепариновый фактор тромбоцитов (PF4), ангиопоэтин-1, фрагменты фибриногена [34].

Экспрессия TF в сочетании с действием цитокинов и различных факторов роста может изменять раковые клетки. ДНК раковых клеток изменяется таким образом, что образуются абберантные формы TF, что и обуславливает более злокачественный фенотип. TF играет ключевую роль как в физиологических условиях, так и при патологических формах ангиогенеза. TF и VEGF участвуют в порочном цикле формирования тромба и роста опухоли. Не только TF стимулируют VEGF, но и, наоборот, VEGF стимулирует экспрессию TF на эндотелиальных клетках [1-4,17].

Крайне важно отметить, что некоторые виды опухолевых клеток способны самостоятельно синтезировать фибрин или фибриноген, однако большинство зависит от экстравазации фибриногена и формирования фибрина вокруг опухоли. В результате фибринообразования повышается проницаемость сосудов около очага опухолевого роста, фибриновая сеть или матрикс вокруг первичного очага роста способствует [6]:

- 1) опухолевому росту первичного очага на основе фибринового каркаса;
- 2) защите от иммунной системы за счет образования «фибринового плаща»;
- 3) стимуляции экстравазации плазменных протеинов, что, в первую очередь, необходимо для опухолевого ангиогенеза.
- 4) усилению адгезии опухолевого эмбола, а точнее тромбозембола, к эндотелиальным клеткам вне области первичного очага, то есть метастазирования.

Большое значение имеет сочетание с генетическими формами тромбофилии и циркуляцией АФА, чаще всего выявляются: мутация FV Leiden, гипергомоцистеинемия (MTHFR C677T), полиморфизм PAI-1 G4/G5, полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, дефицит АТ III. На настоящий момент недостаточно данных как о частоте генетических форм тромбофилии у онкологических больных, так и клинических проявлениях при их наличии. Из наших наблюдений можно сделать вывод о том, что наличие генетической тромбофилии, особенно мутации MTHFR, может быть серьезным фактором, провоцирующим клинически выраженные тромботические осложнения, а особенно скрытые тромбозы, которые выявляются, как патологоанатомические находки, в 3-4 раза чаще. Вне всякого сомнения, при наличии генетических форм тромбофилии патогенез тромботических осложнений обусловлен в основном истощением противосвертывающей системы. На основании данных других авторов и собственных наблюдений мы можем рекомендовать при наличии мутации MTHFR включение в терапевтическую схему фолиевой кислоты и витаминов группы В. Также при наличии мультигенных форм тромбофилии мы можем рекомендовать перманентную антикоагулянтную терапию под контролем маркеров тромбофилии: D-димера, ТАТ и PF4 [6,7].

Таким образом, можно считать патофизиологически обоснованным утверждение, что ДВС-синдром в той или иной степени в 100% сопутствует опухолевому росту. Однако клинически далеко не всегда ДВС-синдром проявляется, из чего многие врачи делают вывод о необязательности профилактики ДВС синдрома у раковых пациентов, что неизбежно ведет к тромботическим и, реже, геморрагическим осложнениям.

Вышеописанные патофизиологические особенности делают рак примером приобретенной тромбофилии. Улучшение понимания патофизиологии тромбофилии при раке должно обеспечить клиницистов более точным обоснованием более агрессивных и определенных стратегий противотромботического лечения у больных злокачественными опухолями.

Литература:

1. Блинов Д.В., Терентьев С.С. Характеристика биохимических маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и функционирования центральной нервной системы. *Нейрохимия*. 2013; 30 (3): 179-192.
2. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть I: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 3: 65-75.
3. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть II: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 1: 70-84.
4. Блинов Д.В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (1): 40-45.
5. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 2 (7): 18-25.
6. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография. М. 2008; 650 с.
7. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онко-

- гических больных (солидные образования). Пособие для врачей. Обнинск. 2008; 42 с.
8. Abildgaard U., Lindahl A.K., Sandset P.M. Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood. *Haemostasis*. 1991; 21: 254-7.
 9. Ay C., Vormittag R., Dunkler D. et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (25): 4124-4129.
 10. Batsis J.A., Morgenthaler T.I. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr; 80 (4): 537-4.
 11. Bell W.R., Starksen N.F., Tong S., Porterfield J.K. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med*. 1985; 79: 423-30.
 12. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003; 22: 6524-36.
 13. Donati M.B., Falanga A. Pathogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol*. 2001; 106: 18-24.
 14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer*. 2004; 30: 11-23.
 15. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106 (1-2): 33-42.
 16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecularweight heparin. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 807-18.
 17. Khorana A.A., Ahrendt S.A., Ryan C.K. et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (10): 2870-2875.
 18. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (3): 632-634.
 19. Khorana A.A., Francis C.W., Menzies K.E. et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (11): 1983-1985.
 20. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010; 125 (6): 490-493.
 21. Lee A.Y.Y. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 2273-2274.
 22. Ludwig R.J., Alban S., Bistrian R., Boehncke W.H., Kaufmann R., Henschler R., Gille J. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 535-40.
 23. Mandala M., Clerici M., Corradino I. et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience' *Ann Oncol*. 2012; 23 (6): 1416-1421.
 24. Menapace L.A., Peterson D.R., Berry A., Sousou T. and Khorana A.A. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost*. 2006 (2): 371-378.
 25. Monreal M., Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106 (1-2): 69-72.
 26. Moore R.A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (25): 3466-3473.
 27. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100 (10): 3484-3488.
 28. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
 29. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3415-20.
 30. Shaker A., Mousa. Low-Molecular-Weight Heparin in Thrombosis and Cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004; 30: 25-29.
 31. Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343 (25): 1846-1850.
 32. von Tempelhoff G.F., Harenberg J., Niemann F. et al. Effect of low molecular weight heparin (certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol*. 2000; 16: 815-824.
 33. Wun T.C. Lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) is a cofactor for heparin: Synergistic anticoagulant action between LACI and sulfated polysaccharides. *Blood*. 1992; 79: 430-8.
 34. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2003; 29: 239-46.

References:

1. Blinov D.V., Terent'ev S.S. *Neurochemistry / Neurokhimiya*. 2013; 30 (3): 179-192.
2. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 65-75.
3. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 1: 70-84.
4. Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology* 2014; 7 (1): 40-45.
5. Vorobev A.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 2 (7): 18-25.
6. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Bitsadze V.O. Malignancies, thrombophilia, thrombosis. Monograph. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya, trombofiliya, trombozy. Monografiya (in Russian)*]. Moscow. 2008; 650 s.
7. Tsyb A.F., Sushkevich G.N., Baluda M.V., Vorob'ev A.V., Chabrov A.M. Principles of prevention of thrombotic complications in patients with cancer (solid tumors). Manual for physicians [*Printsipy profilaktiki tromboticheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh (solidnye obrazovaniya). Posobie dlya vrachei (in Russian)*]. Obninsk. 2008; 42 s.
8. Abildgaard U., Lindahl A.K., Sandset P.M. Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood. *Haemostasis*. 1991; 21: 254-7.
9. Ay C., Vormittag R., Dunkler D. et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (25): 4124-4129.
10. Batsis J.A., Morgenthaler T.I. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr; 80 (4): 537-4.
11. Bell W.R., Starksen N.F., Tong S., Porterfield J.K. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med*. 1985; 79: 423-30.
12. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003; 22: 6524-36.
13. Donati M.B., Falanga A. Pathogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol*. 2001; 106: 18-24.
14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer.

- Thromb and cancer*. 2004; 30: 11-23.
15. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106 (1-2): 33-42.
16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecularweight heparin. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 807-18.
17. Khorana A.A., Ahrendt S.A., Ryan C.K. et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (10): 2870-2875.
18. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (3): 632-634.
19. Khorana A.A., Francis C.W., Menzies K.E. et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (11): 1983-1985.
20. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010; 125 (6): 490-493.
21. Lee A.Y.Y. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 2273-2274.
22. Ludwig R.J., Alban S., Bistrian R., Boehncke W.H., Kaufmann R., Henschler R., Gille J. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 535-40.

- ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 535-40.
23. Mandala M., Clerici M., Corradino I. et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol.* 2012; 23 (6): 1416-1421.
 24. Menapace L.A., Peterson D.R., Berry A., Sousou T. and Khorana A.A. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 106 (2): 371-378.
 25. Monreal M., Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Acta Haematol.* 2001; 106 (1-2): 69-72.
 26. Moore R.A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (25): 3466-3473.
 27. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484-3488.
 28. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
 29. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3415-20.
 30. Shaker A. Mousa. Low-Molecular-Weight Heparin in Thrombosis and Cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2004; 30: 25-29.
 31. Sørensen H.T., Møllekjær L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343 (25): 1846-1850.
 32. von Tempelhoff G.F., Harenberg J., Niemann F. et al. Effect of low molecular weight heparin (certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol.* 2000; 16: 815-824.
 33. Wun T.C. Lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) is a cofactor for heparin: Synergistic anticoagulant action between LACI and sulfated polysaccharides. *Blood.* 1992; 79: 430-8.
 34. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2003; 29: 239-46.

Сведения об авторах:

Макария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)1999262. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Чабров Андрей Михайлович – к.м.н., заведующий гинекологическим отделением Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033. Тел.: +7(495) 3616255.

Савченко Александр Анатольевич – к.м.н., врач гинекологического отделения Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033. Тел.: +7(495)3616255.

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., старший научный сотрудник НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Vorobev Alexander Viktorovitch – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoy Val, 62, p. 1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)1999262. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Chabrov Andrey Mikhailovitch – MD, PhD., head of gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033. Tel.: +7(495) 3616255.

Savchenko Aleksandr Anatolevich – PhD, gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033. Tel.: +7(495)3616255.

Mishchenko Alexander Leonidovich – MD, research assistance of Scientific Educational Clinical Centre «Clinical Hemostasiology», First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоэмболии*

- **Оптимальный фармакологический профиль****
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений****
- **Удобство применения в клинической практике***



** Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®: Показания к применению: профилактика тромбозов у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбозов (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет.

Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению; иммунологически обусловленную гепарин-индуцированную тромбоцитопению; острую бактериальную эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания ротовой полости и десен; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. Побочное действие: Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Подробная информация содержится в инструкции по применению от 07.06.2012.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU_ZIB-01-2015_Visual Утверждено в печать 15.06.2015

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gup.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ ДИСПАЗИЯМИ (СИНДРОМАМИ МАРФАНА, ЭЛЕРСА-ДАНЛО, ВРОЖДЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИЕЙ)

Радецкая Л.С., Макацария А.Д.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Цель – изучение особенностей течения беременности и родов и разработка тактики ведения беременных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, врожденной геморрагической телеангиоэктазией). **Материалы и методы.** Проведен анализ 56 беременностей у пациенток с мезенхимальными дисплазиями, включая «стертые» формы заболеваний: 23 – с синдромом Марфана, 22 – с синдромом Элерса-Данло и 11 – с врожденной геморрагической телеангиоэктазией в возрасте от 18 до 36 лет. Исследование включало ретроспективный анализ и проспективное исследование. Обследование включало в себя сбор анамнеза, клиническое обследование, лабораторные тесты, включая расширенное гемостазиологическое исследование, инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки, КТ, МРТ), молекулярную диагностику синдромов. **Результаты.** Абсолютно у всех пациенток во время беременности отмечалось прогрессирование ранее имевшихся геморрагических проявлений и появление кровотечений новых локализаций. У беременных с синдромом Марфана отмечена высокая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включавших увеличение степени пролапса митрального клапана (18 беременных), развитие и прогрессирование аортальной недостаточности (10), формирование или прогрессирование недостаточности митрального клапана (13). Одна больная с синдромом Марфана погибла через полтора месяца после родоразрешения от разрыва аорты. Артериовенозные мальформации в легких обнаружены у 10 беременных с синдромом Рендю-Ослера. У шести из них имелись признаки гипоксии вследствие шунтирования крови справа налево. У одной беременной с синдромом Рендю-Ослера во второй половине беременности появились симптомы сдавления верхней полой вены, причиной которого явилось формирование аневризмы плечеголового ствола. Различные дефекты в системе гемостаза обнаружены у 40 беременных: у 38 нарушение функции тромбоцитов, у 31 – признаки хронического ДВС-синдрома. 53 беременных с мезенхимальными дисплазиями были родоразрешены путем операции кесарева сечения. При родоразрешении через естественные родовые пути (у трех беременных с синдромом Элерса-Данло) отмечались глубокие разрывы мягких тканей промежности и массивные кровотечения. **Заключение.** Беременность и роды у больных с мезенхимальными дисплазиями представляют высокий риск развития осложнений как у матери, так и у плода. Для успешного исхода беременности у таких больных следует рекомендовать мультидисциплинарный подход, а также тщательное динамическое наблюдение с широким спектром лабораторно-инструментальных исследований, включая расширенное гемостазиологическое исследование. Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути пациенткам с мезенхимальными дисплазиями показано родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Ключевые слова

Мезенхимальные дисплазии, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (синдром Ослера-Вебера-Рендю), врожденная патология соединительной ткани, расслоение аорты у беременных, артериовенозные мальформации.

Статья поступила: 03.12.2015 г.; в доработанном виде: 28.01.2016 г.; принята к печати: 10.03.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Радецкая Л.С., Макацария А.Д. Ведение беременности и родов у пациенток с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, врожденной геморрагической телеангиоэктазией). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 1: 100-110.

PREGNANCY AND DELIVERY IN PATIENTS WITH MESENHYMAL DYSPLASIAS (MARFAN SYNDROME, EHLERS-DANLOS SYNDROME, HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA)

Radetskaya L.S., Makatsariya A.D.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Aim. To study the pregnancy course and delivery outcome in patients with mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome (EDS), Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)). **Material and Methods.** 56 pregnant women with mesenchymal dysplasias (23 with Marfan syndrome, 22 with Ehlers-Danlos syndrome, 11 with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) were examined in specialized cardiological maternity house by using physical examination, routine laboratory tests, hemostasiological tests, ECG, echocardiography, MRI, radiology, pulse oximetry. **Results.** All patients had hemorrhagic complications various localizations; 18 women with Marfan syndrome developed increasing of mitral regurgitation, 10 – aortic insufficiency, 13 – mitral valve insufficiency. 1 patient with Marfan syndrome was died due to aortic dissection in 45 day after delivery. Pulmonary arteriovenous malformations were visualized in 10 patients with HHT; the symptoms of hypoxemia developed in 6 HHT patients and were result of right-to-left. One patient with HHT developed the symptoms of compression of vena cava inferior due to aneurism of truncus brachiocephalicus. 40 patients had abnormal hemostasiological tests (platelet dysfunction – in 38 patients; DIC syndrome – in 31). Cesarean section was performed in 53 patients. Vaginal delivery (3 patients with EDS) was complicated by massive postpartum hemorrhage and deep vaginal tears. **Conclusions.** Patients with mesenchymal dysplasias have a great risk of different complications, during pregnancy and delivery and require the multidisciplinary care and repeated hemostasiological testing. Cesarean section is the preferred method of delivery in such patients.

Key words

Inherited connective tissue disorders, mesenchymal dysplasias, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, pregnancy, aortic dissection, arteriovenous malformations.

Received: 03.12.2015; in the revised form: 28.01.2016; accepted: 10.03.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Radetskaya L.S., Makatsariya A.D. Pregnancy and delivery in patients with mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 100-110 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: udaeva@gmail.com (Radetskaya L.S.).

Введение

В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется вопросам безопасного ведения бере-

менности и родов у пациенток с соматической патологией. Это во многом связано с увеличением количества таких беременных, уточнением патогенетических

механизмов многих заболеваний, совершенствованием методов диагностики и лечения, появлением новых фармакологических препаратов.

Серьезную проблему представляет собой беременность у женщин с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Ослера-Вебера-Рендю или врожденной геморрагической телеангиоэктазией) [2,3]. При всех этих заболеваниях имеется патология соединительной ткани, проявляющаяся нарушениями со стороны различных органов: скелета, органа зрения, кожи, легких, сердца [1,4,5,9,14,15,20,30,34]. Однако наибольшую опасность представляет собой нарушение строения сосудистой стенки, что приводит к высокому риску геморрагических осложнений [5,6,8,16,24,27,31,33,35,37,41,42]. Особенно высока вероятность развития таких осложнений во время беременности и родов в связи с гемодинамическим (увеличение ОЦК и сердечного выброса) и гормональным (влияние эстрогенов и прогестерона) воздействием на стенки патологически измененных сосудов различного калибра [7,10,12-15,35,42]. В связи с этим у беременных с мезенхимальными дисплазиями может происходить дилатация, расслоение, разрывы патологически измененных сосудов, а также увеличение в размерах или формирование новых патологических сосудистых анастомозов (мальформаций) [7,8,13-15,18,25,28,33,35,36,41,42].

В последние десятилетия благодаря достижениям молекулярной биологии полностью расшифрована генетическая природа мезенхимальных дисплазий, изучены ультраструктурные изменения различных компонентов соединительной ткани, характерные для этих заболеваний [6,10,12,38]. Благодаря современным диагностическим методикам появилась возможность детального обследования таких больных и своевременного выявления возможных осложнений. Появление новых фармакологических препаратов и совершенствование хирургической техники позволяет значительно снизить летальность от геморрагических осложнений у больных с мезенхимальными дисплазиями. Все это приводит к увеличению числа таких больных, достигающих репродуктивного возраста, что создает необходимость организации и совершенствования специализированной акушерской помощи таким пациенткам.

Несмотря на то, что ярко выраженные формы мезенхимальных дисплазий встречаются довольно редко (от 8 на 1000 до 1 на 10 000 населения), имеется большое количество так называемых «стертых» форм заболеваний, которые часто протекают субклинически и вовремя не диагностируются [24]. Риск возможных осложнений во время беременности, родов и послеродового периода у таких пациенток зачастую недооценивается, что может приводить к угрожающим жизни осложнениям [5,8,17,20,24,26,27,31,34,35,37,39,41,42].

Характерной особенностью больных с мезенхимальными дисплазиями в мире является разрозненность наблюдений и отсутствие концентрации таких пациентов в единых медицинских центрах. В связи с

этим рекомендации по ведению беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями основаны лишь на единичных наблюдениях [6,10,17,31,41]. До настоящего времени не проводилось исследований по изучению течения беременности у таких женщин, отсутствуют четкие рекомендации по использованию тех или иных диагностических и лечебных мероприятий, не проводилась оценка перинатальной патологии и особенностей физического и функционального состояния новорожденных от матерей с мезенхимальными дисплазиями.

Концентрация больных с мезенхимальными дисплазиями в перинатальном центре для беременных с сердечно-сосудистой патологией и нарушениями гемостаза (родильный дом при ГКБ №67) предоставляет возможность на относительно большом числе наблюдений выработать единую тактику ведения беременности и родов у таких пациенток.

Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов и разработка патогенетически обоснованной тактики ведения беременных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, врожденной геморрагической телеангиоэктазией).

Материалы и методы

В Перинатальном центре для беременных с сердечно-сосудистой патологией и нарушениями гемостаза при городской клинической больнице № 67 г. Москвы (база кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) нами проведен анализ 56 беременностей у пациенток с мезенхимальными дисплазиями, включая «стертые» формы заболеваний: 23 – с синдромом Марфана, 22 – с синдромом Элерса-Данло и 11 – с врожденной геморрагической телеангиоэктазией в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст составил 25,2±2,4) года. Исследование включало ретроспективный анализ (за период с 1993 по 2005 г.) и проспективное исследование.

Беременные с мезенхимальными дисплазиями были разделены на три группы в зависимости от вида нозологии: I группа – беременные с синдромом Марфана (n=23); II группа – беременные с синдромом Элерса-Данло (n=22); III группа – беременные с синдромом Рендю-Ослера (n=11).

Диагноз того или иного синдрома устанавливался в соответствии с существующими диагностическими критериями, в проспективной группе проводилась молекулярная диагностика заболеваний. Поскольку у 44 беременных с мезенхимальными дисплазиями в анамнезе или на момент обследования имелись геморрагические проявления, проводилось исключение врожденных и приобретенных дефектов гемостаза (исключение дефектов факторов свертывания крови, тромбоцитопении, нарушения функции тромбоцитов).

При обследовании у всех беременных были выявлены различные симптомы патологии соединительной

ткани (см. табл. 1). При этом у 51 пациентки отмечалось сочетание 3-12 проявлений.

У 44 беременных в анамнезе или на момент обследования имелись геморрагические проявления. Данные

о частоте и локализации геморрагических проявлений представлены в таблице 2. При этом у 39 пациенток наблюдалось сочетание геморрагий двух и более локализаций.

Симптомы	Количество беременных с врожденными заболеваниями соединительной ткани		
	Синдром Марфана (n=23)	Синдром Элерса-Данло (n=22)	Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (n=11)
Изменение формы грудной клетки:			
Килевидная	5	0	0
Воронкообразная	3	0	0
Диспропорционально высокий рост соотношением верхнего сегмента к нижнему менее 0,86	23	2	0
Сколиоз	13	6	3
Плоскостопие с вальгусной девиацией стопы	10	2	0
Удлинение пальцев кистей и стоп	23	4	0
Высокое готическое небо	13	0	2
Дисплазия тазобедренных суставов	10	4	0
Гипермобильность суставов	9	17	2
Привычные вывихи и подвывихи суставов	3	15	0
Подвывих хрусталика	11	0	0
Миопия высокой степени	12	0	0
Пролапс митрального клапана	21	5	3
Дилатация корня аорты	6	0	0
Дилатация других отделов аорты	5	0	0
Недостаточность клапана аорты	14	0	0
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	9	15	4
Гиперэластичность кожи	0	11	1
Атрофичные рубцы на коже	0	14	0
Плохое заживление ран	0	12	6
Акрогения (атрофия кожи дистальных фаланг пальцев)	0	9	0
Выраженный сосудистый рисунок на коже	3	9	5
Телеангиоэктазии на коже и слизистых	2	7	11
Семейный анамнез заболевания	11	13	4

Таблица 1. Частота различных симптомов врожденных заболеваний соединительной ткани у обследованных беременных.

Локализация геморрагических проявлений	Синдром Марфана (n=23)	Синдром Элерса-Данло (n=22)	Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (n=11)
Носовые	5	11	11
Маточные	1	9	6
Десневые	2	11	9
Желудочно-кишечные	0	0	4
Кровохарканье	0	0	4
Конъюнктивальные	0	0	5
В сетчатку	0	0	1
После экстракции зубов	0	12	7
Гематомы мягких тканей	0	7	5
Гемартрозы	0	3	5
Повышенная кровопотеря при оперативных вмешательствах	3	3	5

Таблица 2. Частота различных геморрагических проявлений у беременных с мезенхимальными дисплазиями.

Обследование беременных включало в себя сбор анамнеза (возраст, в котором впервые диагностировано заболевание; динамика симптомов заболевания с возрастом; наличие заболевания у ближайших родственников; наличие, характер и давность перенесенных операций для коррекции проявлений заболевания; данные обследования при первом обращении к акушеру-гинекологу, терапевту (кардиологу), кардиохирургу, гематологу; течение настоящей беременности), клиническое обследование (объективное исследование по органам и системам; наружное и внутреннее акушерские исследования; общее состояние больных оценивалось совместно с терапевтом и, при необходимости, с нефрологом, кардиологом, кардиохирургом, невропатологом, сосудистым хирургом, окулистом, эндокринологом), лабораторные (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиологическое исследование) и инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки). Беременным с врожденной геморрагической телеангиоэктазией при наличии клинических симптомов гипоксии проводилось измерение парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови, сатурации гемоглобина кислородом. Для оценки состояния плода использовались УЗИ, доплерометрия маточно-плацентарного и плодового кровотоков, КТГ. Характеристика новорожденных проводилась с учетом показателей их физического развития (по индексу массовых соотношений с использованием оценочных таблиц) и функционального состояния (по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни).

Гемостазиологическое исследование было проведено в динамике 46 беременным с мезенхимальными дисплазиями (проспективной группе), начиная с момента поступления в стационар и на протяжении всего периода беременности (с середины I триместра, во II триместре, в начале и конце III триместра, еженедельно при обнаружении патологии в системе гемостаза), а также на 1-2, 4-5, 7-8-е сут. послеродового (или послеоперационного) периода. Плазменное звено системы гемостаза оценивали по показателям АЧТВ, АВР, «г+к», «та», «ИТП» на приборе тромбоэластограф «Hellige» (Германия). Контроль количества тромбоцитов в периферической крови проводился на автоматическом счетчике «Trombocounter» (Франция). Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре Payton (США) по методу Born, с графической регистрацией интенсивности и динамики агрегации тромбоцитов при перемешивании их со стимуляторами агрегации в кювете агрегометра. Предварительная оценка результатов проводилась в зависимости от типов кривых: «необратимая агрегация», «обратимая агрегация» (деагрегация) и двухфазная агрегация. Количественная оценка параметров агрегации тромбоцитов проводилась после предварительной оценки по типам кривых, с помощью вычисления следующих параметров агрегации:

Тма, Тва, тлп. Оценка тромбофилии производилась с помощью определения концентрации маркеров тромбофилии иммуноферментным способом на спектрофотометре Boehringer ELISA-Photometer (TAT, F1+2 – набор Enzygnost, Boehringerwerke, Germany). Определение концентрации ПДФФ проводилось по методу Hawier, D-димера – с помощью латекс-теста Dimertest (Agen, Australia). Выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось с помощью скрининговых тестов с помощью времени разведенного яда гадюки Рассела (dRVVT) с последующими коррекционными и подтверждающими пробами.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали высокую частоту материнских осложнений у беременных мезенхимальными дисплазиями. Абсолютно у всех пациенток во время беременности отмечалось прогрессирование ранее имевшихся геморрагических проявлений и появление кровотечений новых локализаций (носовых кровотечений – у 27 пациенток, десневых кровотечений – у 22, телеангиоэктазий на коже и слизистых – у 20, желудочно-кишечных кровотечений – у 4, кровохарканья – у 4, образование гематом при малейших травмах – 14, кровоизлияний в конъюнктиву – у 5 пациенток).

У пациенток со стертыми формами мезенхимальных дисплазий (марфаноидный фенотип, изолированные пролапс митрального клапана III степени, миопия высокой степени или подвывих хрусталика, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, многочисленные атрофические рубцы, телеангиоэктазии на коже и слизистых, склонность к частым носовым кровотечениям и другие симптомы), когда в ранние сроки беременности было недостаточно критериев для установления диагноза согласно современным критериям диагностики, в более поздние сроки беременности появились дополнительные проявления заболеваний и был установлен диагноз того или иного синдрома.

У беременных с синдромом Марфана отмечена высокая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включавших увеличение степени пролапса митрального клапана (18 беременных с синдромом Марфана), формирование или прогрессирование недостаточности митрального клапана (13 больных с синдромом Марфана), дилатация левых отделов сердца (10 больных с синдромом Марфана), развитие и прогрессирование аортальной недостаточности (10 больных с синдромом Марфана), гипертрофия левого желудочка (одна беременная с синдромом Марфана) (см. рис. 2).

Одна больная с синдромом Марфана погибла через полтора месяца после родоразрешения от разрыва аорты. Беременность данной пациентке была противопоказана в связи с дилатацией корня аорты до 4,7 см, однако от прерывания беременности пациентка отказалась.

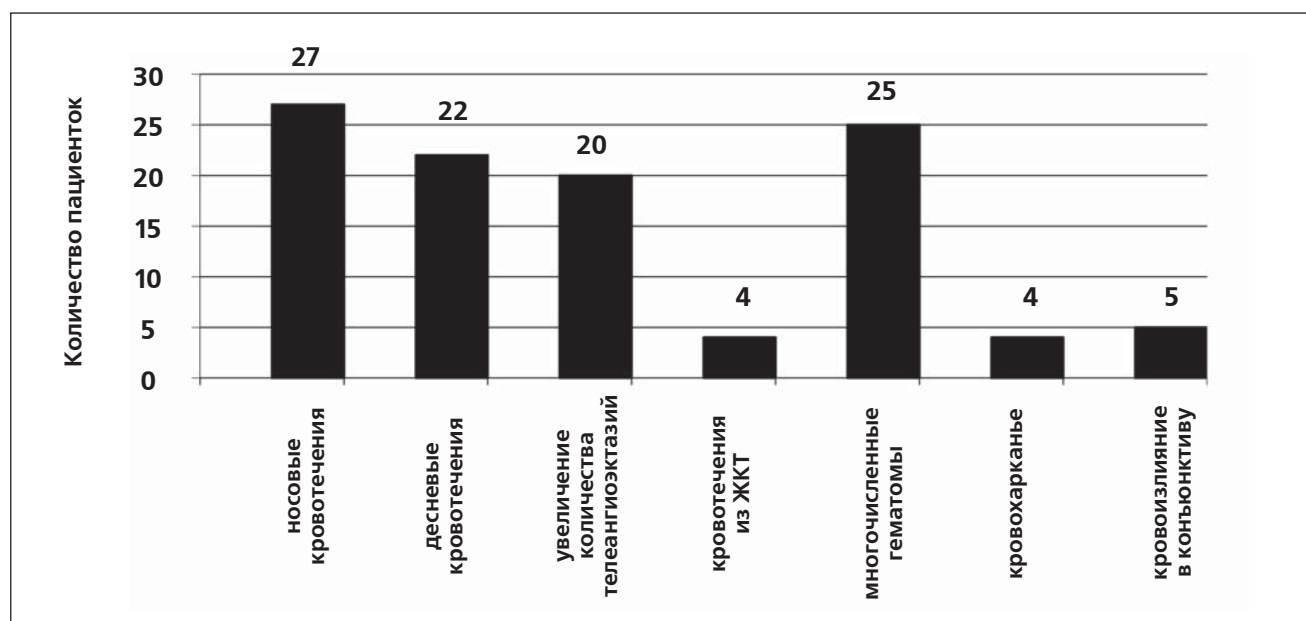


Рисунок 1. Частота геморрагических осложнений у беременных с мезенхимальными дисплазиями.

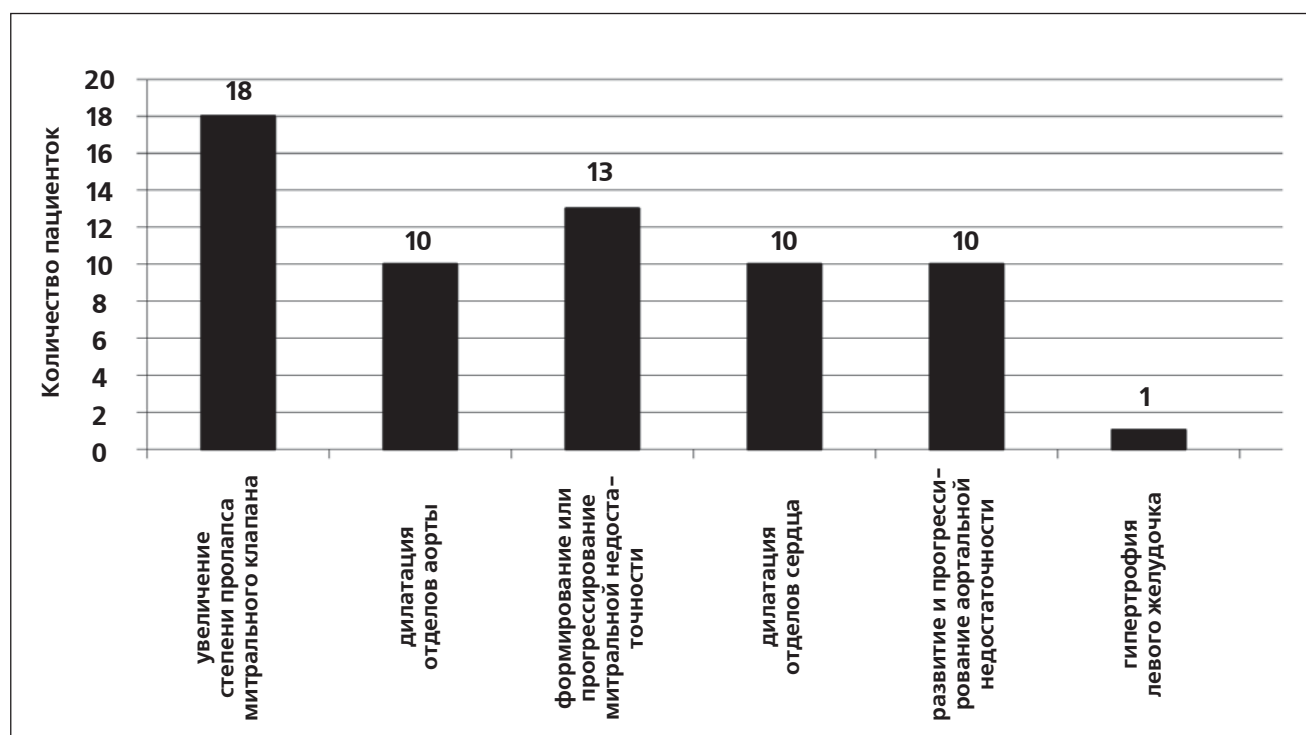


Рисунок 2. Частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных с синдромом Марфана.

Наиболее серьезными осложнениями у беременных с врожденной геморрагической телеангиоэктазией были осложнения, связанные с формированием артериовенозных мальформаций. Артериовенозные мальформации в легких обнаружены у 10 беременных с синдромом Рендю-Ослера. У шести из них имелись признаки гипоксии (акроцианоз, полиците-

мия, снижение S_pO_2 и P_aO_2) вследствие шунтирования крови справа налево. У остальных четырех беременных с артериовенозными мальформациями в легких отсутствие признаков гипоксии, по-видимому, было связано с небольшими размерами мальформаций, что не приводило к значительному шунтированию крови справа налево. У одной беременной с синдро-

мом Рендю-Ослера во второй половине беременности появились симптомы сдавления верхней полой вены, причиной которого явилось формирование аневризмы плечевого ствола.

Таким образом, большое значение имеет планирование беременности у больных с мезенхимальными дисплазиями с оценкой риска осложнений во время беременности на основании данных комплексного обследования больной, включающего осмотр акушером-гинекологом, терапевтом, рутинные лабораторные исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, исследование системы гемостаза, оценку функции респираторной системы, консультацию кардиохирурга, окулиста, сосудистого хирурга. У беременных с синдромом Марфана чрезвычайно важным является измерение корня аорты при ЭхоКГ: при диаметре корня аорты на уровне синуса Вальсальвы более 4 см беременность противопоказана; при обнаружении признаков дилатации корня аорты во время беременности более 4-4,5 см необходимо прерывание беременности в связи с высоким риском разрыва аорты. У больных с врожденной геморрагической телеангиоэктазией на этапе планирования беременности обязательным

является скрининг на наличие артериовенозных мальформаций в легких и коррекция осложнения до беременности. При планировании беременности у больных с сосудистым типом синдрома Элерса-Данло следует учитывать чрезвычайно высокий риск массивных кровотечений, инсультов, разрыва матки. У таких больных довольно часто вовлекаются сосуды головного мозга с образованием каротидно-кавернозных фистул, аневризм, расслоением интра- и экстракраниального сегментов позвоночных и сонных артерий, в связи с чем на этапе планирования беременности обязательным является выполнение МРТ головного мозга и доплеровского исследования сосудов. Большинству таких пациенток беременность противопоказана.

Помимо специфических осложнений, у беременных с мезенхимальными дисплазиями имели место акушерские осложнения: укорочение шейки матки в 20-30 нед. беременности – у 10 пациенток, ранний токсикоз – у 15, преэклампсия – у 26, гестационный пиелонефрит – у 9, преждевременный разрыв плодных оболочек – у 25, ПОНРП – у 13, задержка роста плода – у 32 пациенток.

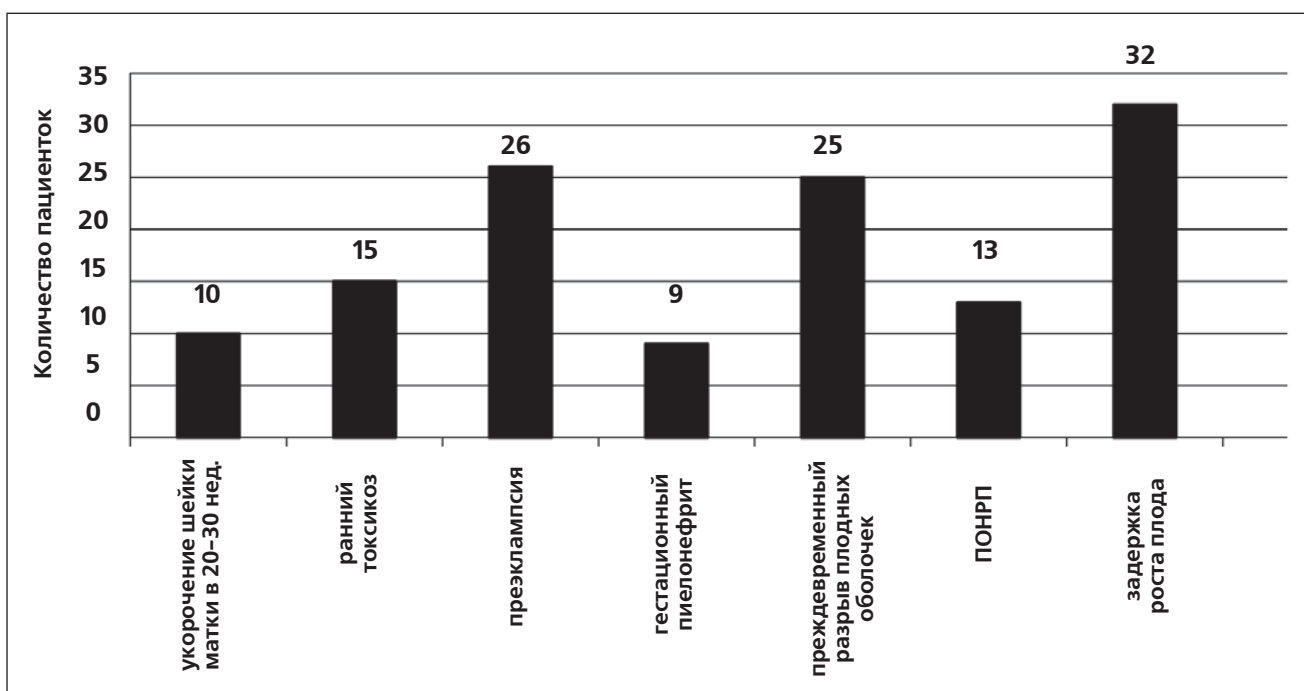


Рисунок 3. Частота акушерских осложнений у беременных с врожденными заболеваниями соединительной ткани.

Кроме того, отмечена высокая частота задержки роста плода – у 32 пациенток. Возможными причинами высокой частоты задержки роста плода у беременных с мезенхимальными дисплазиями были патология соединительно-тканного компонента сосудов маточно-плацентарного комплекса, формирование сосудистых мальформаций в плаценте, приводящие к

нарушению маточно-плацентарного кровотока, а также врожденные аномалии развития плода, хронический ДВС-синдром, однако данная проблема требует дальнейших исследований.

Результаты исследования указывают на высокую частоту перинатальной патологии у новорожденных от матерей с мезенхимальными дисплазиями. Среди

наблюдавшихся нами 55 детей 18 детей родились недоношенными, причем максимальное количество недоношенных детей (22 ребенка) родилось от матерей с синдромом Элерса-Данло. Возможной причиной этого является высокая частота укорочения шейки матки в сроки от 20 до 30 нед. беременности и преждевременного разрыва плодных оболочек в данной группе беременных. Один ребенок погиб антенатально. Аномалии развития (аномалии костно-мышечной системы, врожденные пороки сердца) выявлены у 17 детей.

Таким образом, полученные нами данные показали, что больные с мезенхимальными дисплазиями представляют собой группу высокого риска по перинатальной заболеваемости, в т.ч. по частоте врожденных аномалий развития, что свидетельствует о необходимости медико-генетического консультирования на этапе планирования беременности.

Различные дефекты в системе гемостаза обнаружены у 40 беременных с мезенхимальными дисплазиями: у 20 повышение функции тромбоцитов, у 18 снижение функции тромбоцитов, у 31 признаки хронического ДВС-синдрома. У одной беременной с синдромом Марфана обнаружен генетический дефект фактора V Leiden.

Для контроля за геморрагическими осложнениями использовались препараты транексамовой кислоты – местно и внутривенно, в т.ч. во время родов, при выполнении операции кесарево сечение.

При обнаружении маркеров ДВС-синдрома во время беременности и послеродовом периоде у больных с мезенхимальными дисплазиями мы использовали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. На фоне профилактических доз препаратов не отмечалось существенного усиления геморрагических проявлений. Тромботических осложнений не было ни в одном случае. Препараты отменяли за сутки до операции кесарево сечение или с момента начала родовой деятельности.

Таким образом, результаты настоящего исследования, а также данные литературы свидетельствуют о смешанном генезе тромбгеморрагических нарушений у больных с мезенхимальными дисплазиями – помимо дисплазии сосудистой стенки, большую роль играют нарушения гемостаза, что указывает на необходимость развернутого гемостазиологического исследования в динамике и проведения дифференцированной терапии в зависимости от типа нарушений в разных звеньях системы гемостаза для своевременной коррекции тромбгеморрагических осложнений во время беременности, родоразрешения и послеродовом периоде.

53 беременных с мезенхимальными дисплазиями были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Основным показанием к операции был риск геморрагических осложнений и разрывов матки и промежности при родах через естественные родовые пути, а также сочетание соматической патологии с акушерскими показаниями. Также принималась во внимание возможность обеспечить стабильную гемо-

динамику и более тщательный гемостаз во время операции кесарева сечения.

При родоразрешении через естественные родовые пути (у трех беременных с синдромом Элерса-Данло в нашем исследовании, а также при анализе исходов предыдущих беременностей) отмечались глубокие разрывы мягких тканей промежности и массивные кровотечения.

У 36 беременных с мезенхимальными дисплазиями во время операции кесарево сечение отмечалась повышенная кровоточивость из сосудов мелкого и среднего калибра. Во всех случаях периоперационно проводился мониторинг системы гемостаза. Для коррекции геморрагических осложнений использовалась свежезамороженная плазма (в пред-, интра- и послеоперационном периодах), а также транексамовая кислота (местно и внутривенно интраоперационно). Это позволило во всех случаях избежать тяжелых геморрагических осложнений.

Осложнения послеродового периода наблюдались у 39 пациенток с мезенхимальными дисплазиями и включали метрорэндометрит (у пяти пациенток), замедленную инволюцию матки (у 11 пациенток), серому послеоперационного шва (у 11 пациенток), замедленную репарацию раны с образованием неполноценного атрофического рубца (у девяти пациенток), гематометру (у одной пациентки с синдромом Марфана), массивное позднее послеродовое кровотечение, потребовавшее экстирпации матки (у одной пациентки с синдромом Марфана) и наложения клемм на шейку матки (у одной пациентки с синдромом Элерса-Данло после родов через естественные родовые пути), расхождение швов на промежности (у двух пациенток с синдромом Элерса-Данло после родов через естественные родовые пути).

В связи высокой частотой осложнений послеродового периода у больных с мезенхимальными дисплазиями мы считаем целесообразным увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде.

Заключение

Таким образом, беременность и роды у больных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, врожденной геморрагической телеангиоэктазией) представляют высокий риск развития осложнений как у матери, так и у плода. Для успешного исхода беременности у таких больных следует рекомендовать мультидисциплинарный подход, включающий консультации акушеров-гинекологов, терапевтов, кардиохирургов, анестезиологов и педиатров, а также тщательное динамическое наблюдение с широким спектром лабораторно-инструментальных исследований, начиная с момента планирования беременности и заканчивая послеродовым периодом.

Поскольку у большинства беременных с мезенхимальными дисплазиями определялись дефекты в системе гемостаза, включающие нарушение функции

тромбоцитов и признаки ДВС-синдрома, тромбогеморрагические осложнения у таких больных имеют смешанный генез (патология соединительной ткани и нарушения гемостаза). Это обуславливает необходимость развернутого гемостазиологического исследования в динамике и проведения дифференцированной терапии в зависимости от типа нарушений в разных звеньях системы гемостаза для профилактики и своевременной коррекции тромбогеморрагических осложнений у таких больных. Отмечена высокая эффективность и безопасность применения низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе у беременных с мезенхимальными дисплазиями под контролем маркеров тромбофилии и ДВС-синдрома.

Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути пациенткам с мезенхимальными дисплазиями показано родоразрешение путем операции кесарево сечение. Выполнение операции кесарево сечение позволило избежать острых гемодинамических нарушений и травм матери и плода. Родоразрешение через естественные родовые пути сопровождалось глубокими разрывами родовых путей и тяжелыми геморрагическими осложнениями.

Мониторинг системы гемостаза, своевременная диагностика ДВС-синдрома и тенденции к геморрагиям и патогенетически оправданное применение в

предоперационном периоде свежезамороженной плазмы, а интраоперационно – транексамовой кислоты – позволило практически во всех случаях избежать массивных кровотечений во время операции кесарево сечение.

Высокая частота аномалий развития плода у беременных с мезенхимальными дисплазиями свидетельствует о необходимости медико-генетического консультирования таких больных на этапе планирования беременности. Рекомендуется тщательное обследование и динамическое наблюдение новорожденных от матерей с мезенхимальными дисплазиями в связи с высокой вероятностью наследования заболевания ребенком.

Беременные со стертыми формами мезенхимальных дисплазий (марфаноидный фенотип, изолированные пролапс митрального клапана III степени, миопия высокой степени или подвывих хрусталика, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, многочисленные атрофические рубцы, телеангиоэктазии на коже и слизистых, склонность к частым носовым кровотечениям и другие симптомы), когда недостаточно критериев для установления диагноза согласно современным критериям диагностики, составляют группу повышенного риска и требуют такого же подхода, как и беременные с достоверным диагнозом врожденных заболеваний соединительной ткани.

Литература:

1. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В., Абаева Х.А. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 1: 16-21.
2. 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.
3. Радецкая Л.С. Беременность и мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 4: 74-85.
4. Abdalla S.A., Geithoff U.W., Bonneau D., Plauchu H. et al. Visceral manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet*. 2003; 40: 494-502.
5. Borck G., Beighton P., Wilhelm C., Kohlhase J., Kubisch C. Arterial rupture in classic Ehlers-Danlos syndrome with COL5A1 mutation. *Am J Med Genet A*. 2010 Aug; 152A (8): 2090-3.
6. Combeer E.L., Combeer A.D. A rare cause of maternal death: liver and inferior vena cava rupture due to previously undiagnosed Ehlers-Danlos Syndrome type IV. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 Sep; 25 (9): 765-7.
7. Coulon C. Thoracic aortic aneurysms and pregnancy. *Presse Med*. 2015 Nov; 44 (11): 1126-35.
8. Cox D.A., Ginde S., Kuhlmann R.S., Earing M.G. Management of the pregnant woman with Marfan syndrome complicated by ascending aorta dilation. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Oct; 290 (4): 797-802.
9. Emmanuel Y., Thorne S.A. Heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Jul; 29 (5): 579-97.
10. Erez Y., Ezra Y., Rojansky N. Ehlers-Danlos type IV in pregnancy. A case report and a literature review. *Fetal Diagn Ther*. 2008; 23 (1): 7-9.
11. Figueiredo S., Martins E., Lima M.R., Alvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2001 Dec; 20 (12): 1203-18.
12. Guntupalli K.K., Karnad D.R., Bandi V., Hall N., Belfort M. Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium. *Chest*. 2015 Nov; 148 (5): 1333-45.
13. de Gussem E.M., Lausman A.Y., Beder A.J., Edwards C.P., Blanker M.H., Terbrugge K.G., Mager J.J., Faughnan M.E. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol*. 2014 Mar; 123 (3): 514-20.
14. Hassan N., Patenaude V., Oddy L., Abenhaim H.A. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2015 Feb; 30 (2): 123-30.
15. Inocencio G., Braga A., Lima T., Buchner G. Osler-Weber-Rendu syndrome during pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 25; 2013.
16. Jakobi P., Weiner Z., Best L., Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet Gynecol*. 2001 May; 97 (5 Pt 2): 813-4.
17. Jondeau G., Nataf P., Belarbi A., Farcot J.C., Lung B., Delorme G., Gandjbakhch I., Bourdarias J.P. Aortic dissection at 6 months gestation in a woman with Marfan's syndrome. *Masui*. 2002 Aug; 51 (8): 916-20.
18. Khurshid I., Downie G.H. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 191-197.
19. Kim S.W., Kim D., Hong J.M. Acute aortic dissection in pregnancy with the marfan syndrome. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jun; 47 (3): 291-3.
20. Kim W.H., Bae J., Choi S.W., Lee J.H., Kim C.S., Cho H.S., Lee S.M. Stanford type A aortic dissection in a patient with Marfan syndrome during pregnancy: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2016 Feb; 69 (1): 76-9.
21. Koh M.B., Hunt B.J. The management of perioperative bleeding. *Blood Rev*. 2003 Sep; 17 (3): 179-85.
22. Kohler F., Fotuhi P., Baumann G. Pregnancy and congenital heart defects. *Z Kardiol*. 2001; 90 (4): 30-5.
23. Lambaudie E., Depret-Mosser S., Occelli B., Papageorgiou T., Dognin A., Bertrand M., de Martinville B., Codaccioni X., Monnier J.C. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002 Jul-Aug; 30 (7-8): 567-75.
24. Master M., Day G. Acute aortic dissection in pregnancy in a woman with undiagnosed marfan syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012; 2012: 490169.
25. Mobeen I., Rossoff L.J. Pulmonary

- arteriovenous malformations: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 390-394.
26. Murray M.L., Pepin M., Peterson S., Byers P.H. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med.* 2014 Dec; 16 (12): 874-80.
 27. Muño Mosquera L., De Backer J. Managing aortic aneurysms and dissections during pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Jun; 13 (6): 703-14.
 28. Naud K., Horne G., Van den Hof M. A Woman With Marfan Syndrome in Pregnancy: Managing High Vascular Risk With Multidisciplinary Care. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Aug; 37 (8): 724-7.
 29. Omnes S., Jondeau G., Detaint D., Dumont A., Yazbeck C., Guglielminotti J., Luton D., Azria E. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Sep; 122 (3): 219-23.
 30. Palmquist M., Pappas J.G., Petrikovsky B., Blakemore K., Roshan D. Successful pregnancy outcome in Ehlers-Danlos syndrome, vascular type. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Oct; 22 (10): 924-7.
 31. Preiss M., Hosli I., Holzgreve W., Zerkowski H.R. Aortic dissection in pregnancy in Marfan syndrome-case report and treatment concept. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2001 May-Jun; 205 (3): 110-3.
 32. Rahman J., Rahman F.Z., Rahman W., al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med.* 2003 Sep; 48 (9): 723-8.
 33. Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Dec 1; 190 (11): 1217-28.
 34. Smok D.A. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014 Aug; 38 (5): 295-303.
 35. Swietlik E., Doboszynska A. Recurrence of arterio-venous malformations with life-threatening complications in a pregnant woman with hereditary telangiectasia. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec; 59 (6): 683-8.
 36. Takahashi H., Matsubara S., Saito K., Bando M. Good obstetric outcome after embolisation of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia: planned pregnancy may also be important in this condition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014 Apr; 54 (2): 191.
 37. Uchida T., Ogino H., Ando M., Okita Y., Yagihara T., Kitamura S. Aortic dissection in pregnant woman with the Marfan syndrome. *Kyobu Geka.* 2002 Jul; 55 (8): 693-6.
 38. Wallace G.M., Shovlin C.L. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax.* 2000 Aug; 55 (8): 685-90.
 39. Wanga S., Silversides C., Dore A., de Waard V., Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol.* 2016 Jan; 32 (1): 78-85.
 40. Westhoff-Bleck M., Hilfiker-Kleiner D. Marfan syndrome and pregnancy: monitoring and management. *Eur Heart J.* 2015 May 7; 36 (18): 1066-7.
 41. Yang G., Peng W., Zhao Q., Peng J., Xiang X., Chai X. Aortic dissection in women during the course of pregnancy or puerperium: a report of 11 cases in central south China. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15; 8 (7): 11607-12.
 42. Yang Z., Yang S., Wang F., Wang C. Acute aortic dissection in pregnant women. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug 2.
 11. Figueiredo S., Martins E., Lima M.R., Alvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2001 Dec; 20 (12): 1203-18.
 12. Guntupalli K.K., Karnad D.R., Bandi V., Hall N., Belfort M. Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium. *Chest.* 2015 Nov; 148 (5): 1333-45.
 13. de Gussem E.M., Lausman A.Y., Beder A.J., Edwards C.P., Blanker M.H., Terbrugge K.G., Mager J.J., Faughnan M.E. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar; 123 (3): 514-20.
 14. Hassan N., Patenaude V., Oddy L., Abenhaim H.A. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol.* 2015 Feb; 30 (2): 123-30.
 15. Inocêncio G., Braga A., Lima T., Buchner G. Osler-Weber-Rendu syndrome during pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 25; 2013.
 16. Jakobi P., Weiner Z., Best L., Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet Gynecol.* 2001 May; 97 (5 Pt 2): 813-4.
 17. Jondeau G., Nataf P., Belarbi A., Farcot J.C., lung B., Delorme G., Gandjbakhch I., Bourdarias J.P. Aortic dissection at 6 months gestation in a woman with Marfan's syndrome. *Masui.* 2002 Aug; 51 (8): 916-20.
 18. Khurshid I., Downie G.H. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 191-197.
 19. Kim S.W., Kim D., Hong J.M. Acute aortic dissection in pregnancy with the marfan syndrome. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun; 47 (3): 291-3.
 20. Kim W.H., Bae J., Choi S.W., Lee J.H., Kim C.S., Cho H.S., Lee S.M. Stanford type A aortic dissection in a patient with Marfan syndrome during pregnancy: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2016 Feb; 69 (1): 76-9.
 21. Koh M.B., Hunt B.J. The management of peri-operative bleeding. *Blood Rev.* 2003 Sep; 17 (3): 179-85.
 22. Kohler F., Fotuhi P., Baumann G. Pregnancy and congenital heart defects. *Z Kardiol.* 2001; 90 (4): 30-5.
 23. Lambaudie E., Depret-Mosser S., Occelli B., Papageorgiou T., Dognin A., Bertrand M., de Martinville B., Codaccioni X., Monnier J.C. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002 Jul-Aug; 30 (7-8): 567-75.
 24. Master M., Day G. Acute aortic dissection in pregnancy in a woman with undiagnosed marfan syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012; 2012: 490169.
 25. Mobein I., Rosoff L.J. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 390-394.
 26. Murray M.L., Pepin M., Peterson S., Byers P.H. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med.* 2014 Dec; 16 (12): 874-80.
 27. Muño Mosquera L., De Backer J. Managing aortic aneurysms and dissections during pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Jun; 13 (6): 703-14.
 28. Naud K., Horne G., Van den Hof M. A Woman With Marfan Syndrome in Pregnancy: Managing High Vascular Risk With Multidisciplinary Care. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Aug; 37 (8): 724-7.
 29. Omnes S., Jondeau G., Detaint D., Dumont A., Yazbeck C., Guglielminotti J., Luton D., Azria E. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Sep; 122 (3): 219-23.
 30. Palmquist M., Pappas J.G., Petrikovsky B., Blakemore K., Roshan D. Successful pregnancy outcome in Ehlers-Danlos syndrome, vascular type. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Oct; 22 (10): 924-7.
 31. Preiss M., Hosli I., Holzgreve W., Zerkowski

References:

- H.R. Aortic dissection in pregnancy in Marfan syndrome-case report and treatment concept. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2001 May-Jun; 205 (3): 110-3.
32. Rahman J., Rahman F.Z., Rahman W., al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med.* 2003 Sep; 48 (9): 723-8.
33. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Dec 1; 190 (11): 1217-28.
34. Smok D.A. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014 Aug; 38 (5): 295-303.
35. Swietlik E., Doboszynska A. Recurrence of arterio-venous malformations with life-threatening complications in a pregnant woman with hereditary teleangiectasia. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec; 59 (6): 683-8.
36. Takahashi H., Matsubara S., Saito K., Bando M. Good obstetric outcome after embolisation of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia: planned pregnancy may also be important in this condition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014 Apr; 54 (2): 191.
37. Uchida T., Ogino H., Ando M., Okita Y., Yagihara T., Kitamura S. Aortic dissection in pregnant woman with the Marfan syndrome. *Kyobu Geka.* 2002 Jul; 55 (8): 693-6.
38. Wallace G.M., Shovlin C.L. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax.* 2000 Aug; 55 (8): 685-90.
39. Wanga S., Silversides C., Dore A., de Waard V., Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol.* 2016 Jan; 32 (1): 78-85.
40. Westhoff-Bleck M., Hilfiker-Kleiner D. Marfan syndrome and pregnancy: monitoring and management. *Eur Heart J.* 2015 May 7; 36 (18): 1066-7.
41. Yang G., Peng W., Zhao Q., Peng J., Xiang X., Chai X. Aortic dissection in women during the course of pregnancy or puerperium: a report of 11 cases in central south China. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15; 8 (7): 11607-12.
42. Yang Z., Yang S., Wang F., Wang C. Acute aortic dissection in pregnant women. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug 2.

Сведения об авторах:

Радецкая Людмила Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: udaeua@gmail.com.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Radetskaya Lyudmila Sergeevna – MD, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: udaeua@gmail.com.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НИЖНЕГО СЕКМЕНТА МАТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Перепелова Т.А., Газазян М.Г., Бежин А.И., Ишунина Т.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель – изучить клиничко-морфологические особенности нижнего сегмента матки после кесарева сечения для выявления причин и риска развития несостоятельного рубца. **Материалы и методы.** Обследовано 100 беременных, 80 из которых имели в анамнезе кесарево сечение (КС). Данных пациенток, по результатам морфологического исследования, разделили на две подгруппы. Первая подгруппа – 39 пациенток с признаками морфологической неполноценности рубца. Вторая подгруппа – 41 пациентка, у которой отсутствовали выраженные морфологические изменения в миометрии. Контрольную группу составили 20 женщин, впервые родоразрешенных путем операции КС. Клинические критерии несостоятельности рубца определяли на основании оценки анамнестических данных, объективного и ультразвукового исследования. При морфологическом исследовании несостоятельность рубца связывали с наличием патологических соединительнотканых изменений в области рубца, высокой степенью дезорганизации и разобщенности пучков гладких миоцитов, значительной интенсивностью и широким распространением в миометрии гидропической (вакуольной) дистрофии. **Результаты.** Изучаемые морфологические критерии были достоверно выше у женщин с признаками морфологической несостоятельности, по сравнению с женщинами, прооперированными впервые. В большинстве случаев выявлено несовпадение морфологических, клинических и эхографических признаков несостоятельности рубца. Достоверными можно считать только данные макро- и микроскопического исследования. **Заключение.** В результате анализа клиничко-анамнестических данных были выделены следующие группы риска женщин, у которых была наиболее высокая вероятность несостоятельности рубца после КС: интервал между операциями менее двух лет; наличие интра- и послеоперационных осложнений после первого КС; «незрелая» шейка матки на доношенном сроке беременности, а также аномалии родовой деятельности среди показаний к первому КС.

Ключевые слова

Нижний сегмент матки, кесарево сечение, состоятельность послеоперационного рубца, морфологическое исследование.

Статья поступила: 14.12.2015 г.; в доработанном виде: 25.01.2016 г.; принята к печати: 24.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Перепелова Т.А., Газазян М.Г., Бежин А.И., Ишунина Т.А. Клиничко-морфологическая оценка состояния нижнего сегмента матки после операции кесарева сечения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 1: 111-118.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE CONDITION OF THE LOWER SEGMENT OF THE UTERUS AFTER CESAREAN SECTION

Perepelova T.A., Gazazyan M.G., Bezhin A.I., Ishunina T.A.

Kursk State Medical University

Summary

Objective. To study clinical and morphological features of lower uterine segment after cesarean section to identify the causes and risk of development non-viable scar. **Materials and Methods.** The study comprised 100 pregnant women, 80 of whom had history of caesarean section (CS). These patients, according to the results of morphological studies were divided into two subgroups. The first subgroup consisted of 39 patients with signs of morphological inferiority of the scar. The second subgroup – 41 patient, who had no evident morphological changes in the myometrium. The control group consisted of 20 female first babies born through operation of the CS. Clinical criteria of insolvency of the scar was determined on the basis of the evaluation of anamnestic data, objective and ultrasound. Morphologic study of the failure scar was associated with the presence of pathological changes of connective tissue in the scar, a high degree of disorganization and disunity bundles of smooth myocytes, significant intensity and wide distribution in myometrium hydropic (vacuolar) degeneration. **Results.** The studied morphological criteria were significantly higher in women with morphological signs of insolvency, compared with women who underwent surgery for the first time. In most cases, identified the mismatch between morphological, clinical and sonographic signs of insolvency of the scar. Accurate can be considered only the data of macro – and microscopic examination. **Conclusion.** As a result of the analysis of clinical and anamnestic data were risk groups of women who had the highest probability of insolvency of the scar after the CS. To them included: a shorter interval between the CS operations (1-2 years); presence of intra – and postoperative complications after the first CS; "immature" the cervix at full-term pregnancy, as well as anomalies of birth activity among the indications to the first CS.

Key words

The lower segment of the uterus, cesarean section, the competence of postoperative scars, morphological study.

Received: 14.12.2015; **in the revised form:** 25.01.2016; **accepted:** 24.02.2016.**Conflict of interests**

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Perepelova T.A., Gazazyan M.G., Bezhin A.I., Ishunina T.A. Clinical and morphological evaluation of the condition of the lower segment of the uterus after cesarean section. Akusherstvo, ginekologiya I reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 111-118 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. K. Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041.

E-mail address: perepelova.t.a@mail.ru (Perepelova T.A.).

Введение

Кесарево сечение (КС) является самой распространенной родоразрешающей операцией, частота которой в последнее десятилетие возросла в три раза и продолжает расти [1,3,10,12,15]. Это приводит к увеличению количества повторно-беременных женщин с рубцом на матке, родоразрешение которых представляет большие трудности из-за риска разрыва матки по рубцу.

Одним из важнейших факторов, учитываемых при определении способа родоразрешения у таких паци-

енток, является состояние рубца после КС. Данные, приводимые различными авторами о несостоятельности поперечного рубца на матке, имеют большой диапазон – от 22 до 50% [8].

Как правило, в акушерской практике оценка анатомо-функциональных свойств рубца основывается на результатах наружного акушерского исследования при пальпации его области на передней брюшной стенке, данных влагалищного исследования о степени зрелости шейки матки.

Важное значение имеют также данные анамнеза, такие как: показания к предыдущей операции, давность ее выполнения, техника, используемый шовный материал, а также осложнения послеоперационного периода.

Клинические проявления несостоятельности рубца на матке незначительны и могут отсутствовать. Лишь у 18,3% пациентов при пальпации констатируется болезненность в нижних отделах живота [13].

Во время беременности практически единственным неинвазивным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ), точность которого варьирует от 57,5 до 83%, по данным отечественных и зарубежных исследователей [1,2,9,12].

Объективная оценка послеоперационного рубца с применением всех используемых на сегодняшний день исследований – клинических, инструментальных (УЗИ, гистероскопия, гистерография), лабораторных – помогают в диагностике состояния рубца, что имеет большое значение в прогнозе предстоящих родов после КС. Однако эти методики не лишены недостатков и не дают, в отличие от морфологического исследования, качественной характеристики рубца.

В литературе существует немало исследований, посвященных морфологическому изучению состоятельности рубца на матке после КС. По данным В.И. Краснопольского и соавт. [11], А.Н. Стрижакова, В.А. Лебедева [14], несостоятельность рубца на матке при выполнении повторного кесарева сечения выявлялась в 24,1-31,6% случаев, по данным В.И. Кулакова и соавт. [12] – у 14,8%. Основными критериями полноценного рубца на матке считают преобладание мышечной ткани над соединительной. Признаками морфологически неполноценного рубца считают: наличие очагов дезорганизации соединительной ткани в виде фибриноидного набухания, наличие интрамуральных гематом, воспалительных инфильтраций, а также неогенеза. [7].

Актуальными вопросами являются выявление причин формирования неполноценного рубца на матке после КС и морфологических критериев его оценки.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение клинко-морфологических особенностей нижнего сегмента матки после КС для выявления причин и риска развития несостоятельного рубца.

Материалы и методы

Было обследовано 100 беременных, 80 из которых перенесли в прошлом кесарево сечение, и их, по результатам морфологического исследования, разделили на две подгруппы. Первая подгруппа – 39 пациенток с признаками морфологической неполноценности рубца, к которым относили наличие патологических изменений соединительной ткани в области рубца, высокую степень дезорганизации мышечной ткани, высокую степень распространенности гидропической дистрофии в миометрии и высокую степень

разобщенности гладких миоцитов. Вторая подгруппа – 41 пациентка, у которых отсутствовали выраженные морфологические изменения в миометрии. Контрольную группу составили 20 женщин, впервые родоразрешенных путем операции КС.

Обследование включало изучение общего и акушерского анамнеза, с выяснением причины первого КС, осложнений и течения послеоперационного периода.

При акушерском обследовании учитывали жалобы женщины при пальпации, оценивали состояние послеоперационного рубца на передней брюшной стенке: его размеры, плотность, подвижность тканей.

При ультразвуковом исследовании оценивали толщину и эхоструктуру нижнего сегмента матки, проводили фетометрию и плацентометрию. К эхографическим признакам несостоятельности нижнего маточного сегмента относили: толщину маточного сегмента менее 3 мм и более 8 мм, кратерообразное истончение рубца, наличие гиперэхогенных включений в области его предполагаемого расположения [16,17].

Во время оперативного вмешательства (КС) проводилась биопсия миометрия нижнего сегмента матки. Срезы фиксировали в 10%-м растворе формалина, с последующей окраской гематоксилином и эозином.

При морфологическом исследовании образцов миометрия оценивали следующие критерии:

- 1) степень разобщенности гладких миоцитов, определяемую по величине соединительнотканых прослоек между крупными и мелкими пучками гладких миоцитов;
- 2) степень дезорганизации миометрия, оцениваемую по хаотичности расположения пучков гладких миоцитов;
- 3) интенсивность и распространение гидропической (вакуольной) дистрофии.

Сравнительный полуколичественный анализ указанных показателей осуществляли по 3-балльной шкале. Статистическую обработку результатов проводили с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и «Биостатистика» (версия 4.03). После определения типа распределения данных был выбран метод оценки достоверности отличий Манна-Уитни, при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Возраст исследуемых пациенток находился в интервале от 17 до 42 лет, составив в среднем для первой группы $30,5 \pm 3,67$ лет; для второй – $29,6 \pm 4,57$ лет и для контрольной – $25,45 \pm 6,04$ лет ($p > 0,05$). Средняя масса тела в изучаемых группах составила $79,02 \pm 12,96$ кг; $80,79 \pm 12,55$ кг и $80,52 \pm 12,9$ кг, средний рост – $162,61 \pm 6,06$; $164,92 \pm 6,19$ и $165,15 \pm 5,84$ см соответственно.

61% женщин 1-й подгруппы, 53,6% женщин 2-й подгруппы, а также 52,5% пациенток контрольной группы имели хронические соматические заболевания. Отмечалась высокая частота миопии у пациенток исследуемых групп, в контрольной группе эта патология встречалась достоверно чаще ($p < 0,05$); в первой

подгруппе с достоверным преобладанием выявлено варикозное расширение вен нижних конечностей ($p<0,05$) (см. табл. 1).

При изучении структуры гинекологической заболеваемости достоверных различий выявлено не было, однако следует отметить, что у пациенток с признаками морфологической несостоятельности рубца

чаще отмечались воспалительные заболевания гениталий (см. табл. 1).

Частота эндометрита после КС в анамнезе была вдвое выше в подгруппе с признаками морфологической неполноценности рубца, чем во второй подгруппе. Частота интраоперационных осложнений в подгруппе с неполноценным рубцом также была выше.

Анамнестические данные	Группа пациенток с морфологически неполноценным рубцом на матке (n=39)		Группа пациенток с отсутствием выраженных морфологических изменений (n=41)		Контрольная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>I. Экстрагенитальная заболеваемость</i>						
Варикозное расширение вен нижних конечностей	8*	20,5	2*	4,8	–	–
Миопия различной степени	2	5,1	2*	4,8	7*	17,5
<i>II. Гинекологический анамнез</i>						
Воспалительные заболевания гениталий	8	25,6	6	14,6	2	10
Внутриматочные вмешательства	17	43,5	15	36,5	8	40
<i>III. Осложнения после первой операции кесарева сечения</i>						
Кровотечения смешанного генеза	4*	10,2	–	–	–	–
Послеродовый эндометрит	6	15,3	3	7,5	–	–
<i>IV. Интервал между предшествующим КС и настоящей беременностью</i>						
1-2 года	10*	25,6	2*	4,8	–	–
3-5 лет	6	15,3	17	41,4	–	–
5 и более лет	23	58,9	22	53,6	–	–
<i>V. Осложнения настоящей беременности</i>						
Угроза преждевременных родов	17*	43,6	11	26,8	3*	15
Хроническая плацентарная недостаточность	10*	25,6	11	26,8	2*	10
Внутриутробное инфицирование	10*	25,6	9	22	2*	10
<i>VI. Степень зрелости шейки матки на доношенном сроке беременности</i>						
Незрелая (0-2 балла)	19	48,7	14	34,1	–	–
Созревающая (3-4 балла)	15	38,4	10	24,3	–	–
Зрелая (5-8 баллов)	5*	12,8	17*	41,4	–	–

Таблица 1. Факторы, предрасполагающие к формированию неполноценного рубца на матке после кесарева сечения.

* Достоверные различия между группами ($p<0,05$).

Основными интраоперационными осложнениями были кровотечения, обусловленные нарушением сократимости матки или продлением разреза на нижний маточный сегмент ($p<0,05$), что косвенно указывает на имеющуюся неполноценность миометрия нижнего сегмента матки. Это потребовало проведения дополнительного гемостаза и наложения лигатур, что могло в последующем привести к нарушению репаративных процессов из-за ишемии тканей в области раны.

У 56,2% исследуемых пациенток с рубцом на матке интервал между предшествующим КС и настоящей беременностью составлял более 5 лет. У 25,6% пациенток в первой подгруппе интервал между операциями

составил 1-2 года, что достоверно чаще, чем в подгруппе с отсутствием выраженных морфологических изменений в миометрии – 4,8% ($p<0,05$). Это совпадает с данными некоторых исследователей [4] и может служить показанием для оперативного родоразрешения.

Одним из наиболее частых осложнений беременности у женщин с КС в анамнезе являлась угроза прерывания беременности, которая отмечалась в три раза чаще, чем в контрольной группе (см. табл. 1). Полученные результаты совпадают с данными литературы, где угроза прерывания беременности при наличии рубца на матке встречается в 20-40,9% случаев [6].

Хроническая плацентарная недостаточность была выявлена у каждой четвертой женщины с рубцом на матке, тогда как в контрольной группе она была диагностирована только у двух пациенток (см. табл. 1).

В группе беременных с морфологически состоятельным нижним сегментом шейки матки к доношенному сроку была достоверно чаще «зрелой», чем в первой подгруппе ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Эти клинические данные могут быть объяснены тем, что в морфологически неполноценном миометрии у женщин первой группы происходят изменения архитектоники мышечных слоев, а также нарушается соотношение и чувствительность рецепторного аппарата, что приводит к нарушению созревания родовых путей [2].

Необходимо отметить, что клинические признаки несостоятельности рубца на матке (локальная болезненность при пальпации области рубца, болезненное шевеление плода) имелись у 33 (41,2%) женщин, из этих пациенток несостоятельность рубца на операции подтвердилась у 18 (22,5%). В то же время у 21 (26,2%) женщины из 39 с подтвержденным несостоятельным рубцом клинические признаки отсутствовали. Точность клинического метода исследования составила – 56,2%, чувствительность – 46,1%, специфичность – 65,8%.

По данным УЗИ, у большинства пациенток толщина стенки матки при доношенном сроке беременности (37–40 нед.) в области рубца в среднем составляла от 3 до 5 мм, что расценивалось как признак состоятельности рубца на матке.

Истончение рубца (менее 3 мм) было выявлено у 15 (38,4%) пациенток с морфологическими признаками неполноценного рубца на матке, что чаще, чем во второй подгруппе 12 (29,2%). При КС признаки резкого истончения подтвердились у 8 из 16 пациенток первой

подгруппы, и у 5 из 12 второй подгруппы. Еще у 11 пациенток с рубцом на матке интраоперационно было выявлено резкое истончение нижнего сегмента до 1 мм при отсутствии УЗИ признаков несостоятельности. Таким образом, такой параметр, как «толщина рубца», имеет диагностическое значение лишь у половины пациенток с рубцом на матке.

Определение равномерности и однородности рубца с помощью УЗИ во всех отделах показало, что у 5 (12,8%) женщин первой группы и у 3 (7,3%) второй группы рубец был неодинаковый по толщине. Впоследствии при КС эти данные были подтверждены у 4 (5,0%) пациенток. Точность трансабдоминального ультразвукового исследования составила 57,5%, чувствительность – 43,5%, специфичность – 70,7%. Полученные эхоскопические данные о толщине и равномерности нижнего сегмента не позволяют считать этот критерий достаточно объективным в оценке состояния рубца.

Совпадение клинических признаков, данных УЗИ и макроскопической картины несостоятельности рубца имело место лишь у 8 (10,0%) женщин из 80.

Морфологическое исследование тканей из области рубца, полученных при повторном КС, показало, что у 41 (51,25%) пациентки в гистологических препаратах мышечные волокна имели в основном типичное расположение. Между пучками мышечных волокон определялась рыхлая соединительная ткань, чаще в виде широких полей. В некоторых случаях встречалась более плотная соединительная ткань.

У 39 (48,7%) пациенток первой подгруппы имелись признаки неполноценной регенерации рубца: нетипичное, хаотичное расположение пучков гладких миоцитов, патологические изменения соединительной ткани. Так, в области рубца встречались гранулемы с фибробластами, фиброцитами, лимфоцитами, макрофагами и гигантскими клетками инородных тел. Иногда они окружали остатки шовного материала (см. рис. 1 Б). В области рубца обнаруживались также очаги гиалиноза (см. рис. 1 В). В некоторых случаях рубцы выглядели в виде широких тяжей соединительной ткани с мелкими сосудами и рыхло расположенными фибробластами (см. рис. 1 А). В других образцах рубец принимал форму более плотного тяжа фиброзной ткани с большим количеством макрофагов, гигантских клеток инородных тел, фибробластов и лимфоцитов, мышечных волокон (см. рис. 1 Г). Между пучками мышечных волокон определялись поля грубой, нередко гиалинизированной соединительной ткани.

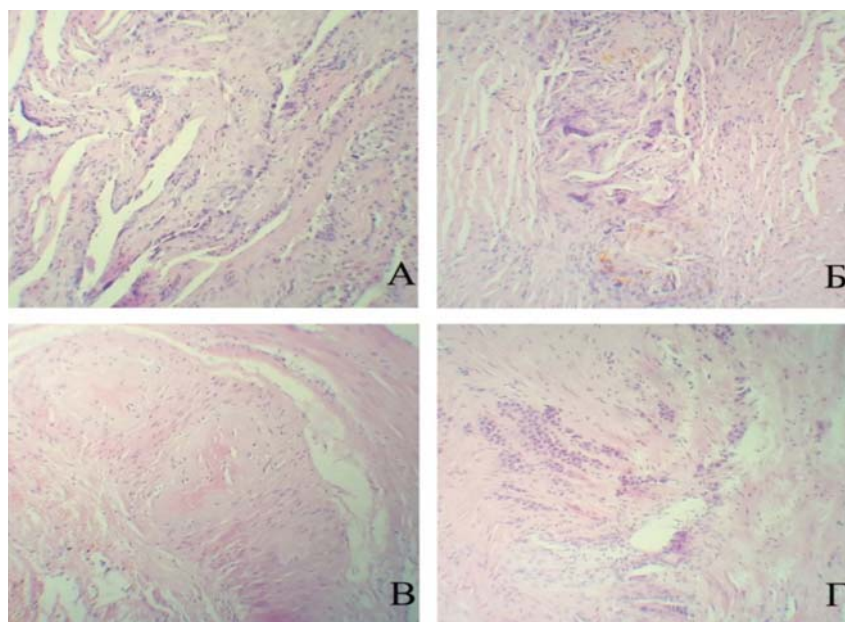


Рисунок 1. Морфологически неполноценные рубцы у разных пациенток после операции кесарево сечение (окрашивание – гематоксилин+эозин, увеличение $\times 200$).

В ряде случаев патологические изменения в основном затрагивали кровеносные сосуды. В таких образцах миометрия наблюдались склеротические изменения вокруг сосудов, преимущественно вен, с разрастанием рыхлой соединительной ткани, в которой присутствовали фиброциты, фибробласты, лимфоциты и рыхло расположенные коллагеновые волокна.

Присутствие лимфоцитов указывало на воспалительную природу этих изменений. Помимо этого, выявлены случаи с гипертрофией кровеносных сосудов, фибриноидными изменениями, гиалинозом адвентициальной оболочки. В гладких миоцитах часто наблюдалась гидропическая (вакуольная) дистрофия, в большей степени затрагивающая наружный слой миометрия (см. рис. 2).

Известно, что эта форма дистрофии, проявляющаяся появлением вакуолей, наполненных жидкостью, связана с нарушениями водно-электролитного и белкового обмена. Возникает в результате нарушения проницаемости клеточных мембран вследствие отеков и воспалительных изменений. Переполнение клеток гладких миоцитов водой ведет к деструкции органелл и некрозу. Следовательно функциональная активность (сократительная и секреторная) таких гладких миоцитов снижена. В нашем исследовании наиболее выраженную степень дистрофии наблюдали у женщин, имеющих воспалительные заболевания гениталий.

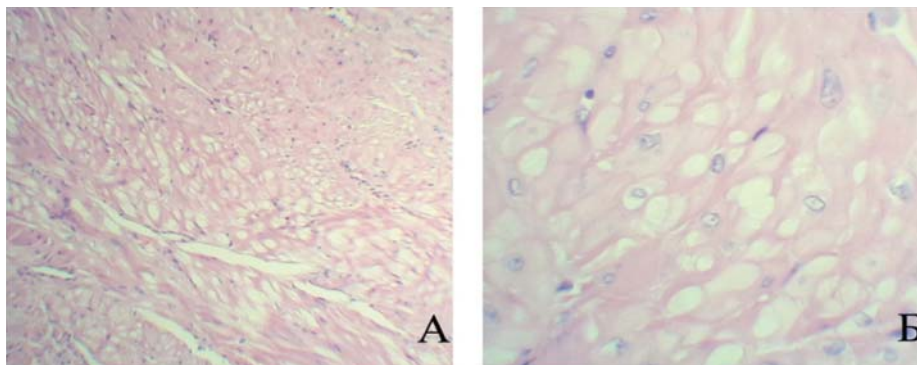


Рисунок 2. Гидропическая дистрофия (окрашивание – гематоксилин+эозин, увеличение $\times 40$ (А) и $\times 200$ (Б)).

Еще одним морфологическим проявлением, схожим по патогенезу с вакуольной дистрофией, является интерстициальный отек, который проявляется высокой степенью разобщенности гладких миоцитов. Очевидно, что гидропическая дистрофия и интерстициальный отек в миометрии тесно взаимосвязаны. Согласно собственным данным, отек может служить критерием несостоятельности рубца. По сравнению с контрольной группой степень разобщенности гладких миоцитов ($p=0,04$) была достоверно выше в группе женщин с рубцом на матке. В связи с этим уместно предположить, что интерстициальный отек и вакуольная дистрофия напрямую связаны с наличием рубца на матке. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и данные экспериментального исследования Ю.В. Григорьевой [5].

Обнаруженные морфологические изменения (см. табл. 2) с высокой степенью дезорганизации мышечных пучков ($p=0,01$), значительным интерстициальным отеком ($p=0,01$) и выраженной гидропической дистро-

Степень выраженности Морфологические параметры	Слабая (+)	Умеренная (++)	Сильная (+++)
Степень дезорганизации	Направление единичных мышечных пучков отклоняется от хода других в незначительной степени на небольшой угол	Изменяется направление нескольких мышечных пучков, обычно в ограниченном участке миометрия. Отклонение от направления других мышечных пучков более значительно на большой угол	Хаотично расположены значительное количество мышечных пучков, иногда косообразно под выраженным углом друг от друга
Степень разобщенности	Незначительное увеличение соединительнотканых прослоек между пучками гладких миоцитов	Более значительное увеличение соединительнотканых прослоек между крупными и/или мелкими пучками миоцитов	Значительное увеличение размеров соединительнотканых пространств между крупными и мелкими пучками миоцитов выглядят разобщенными, плотные пучки не визуализируются
Гидропическая дистрофия	Дистрофические изменения затрагивают единичные пучки гладких миоцитов, главным образом в наружном слое матки	Дистрофические изменения наблюдаются в значительном количестве гладких мышечных клеток в основном наружного слоя, иногда локально в других слоях матки	Дистрофические изменения наблюдаются в миометрии повсеместно

Таблица 2. Рекомендуемая шкала для оценки предлагаемых морфологических параметров.

фией при увеличивающемся механическом растяжении нижнего сегмента, связанные с увеличением матки при беременности, могут привести к дискоординации родовой деятельности и предопределить тактику родоразрешения в пользу очередного КС. Действительно, при анализе случаев с наиболее значительными изменениями этих морфологических показателей было установлено, что в 46% случаев среди показаний к первому КС в этой группе были аномалии родовой деятельности.

Заключение

Таким образом, согласно данным настоящего исследования, совпадение морфологических, клинических и эхографических признаков несостоятельности рубца наблюдается только в 10% случаев.

Достоверными можно считать только макро- и микроскопическое исследование, что возможно сделать лишь во время и после операции КС.

По данным морфологического исследования, для диагностики неполноценного нижнего сегмента

матки и определения риска дискоординации родовой деятельности, помимо наличия соединительнотканых остатков рубца, можно рекомендовать использование таких критериев, как степень дезорганизации и разобщенности мышечных пучков, интенсивность и распространенность вакуольной дистрофии.

Мы выделили группу риска женщин, у которых чаще встречается несостоятельность рубца:

- 1) интервал между операциями менее двух лет;
- 2) наличие интра- и послеоперационных осложнений после первого КС;
- 3) «незрелая» шейка матки на доношенном сроке беременности;
- 4) аномалии родовой деятельности среди показаний к первому КС.

Полученные результаты предполагают дальнейшие научные исследования и открывают перспективы для поиска методов укрепления нижнего сегмента матки после операции кесарева сечения.

Литература:

1. Абрамченко В.В. Кесарево сечение в перинатальной медицине. СПб. 2005; 226 с.
2. Айламазян Э.К. Морфофункциональная оценка нижнего сегмента матки в конце физиологической беременности и у беременных с рубцом. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; LV (4): 11-18.
3. Введенский Д.В. Ведение беременности и родов у женщин, перенесших кесарево сечение с поперечным разрезом на матке. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Минск. 1990; 19 с.
4. Горбачева А.В. Диагностика состояния рубца на матке у беременных, перенесших кесарево сечение. Акушерство и гинекология. 2008; 1; 40-44.
5. Григорьева Ю.В., Ямщиков Н.В., Бормотов А.В. Репаративная регенерация тканей нижнего сегмента матки крыс при

- экспериментальном растяжении. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013; 15; 3 (6); 1760-1763.
6. Залесный А.В. Комплексная оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX; 5; 118-125.
7. Кухан И.А. Морфология рубца на матке после кесарева сечения и ушивания матки различными шовными материалами. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. Новосибирск. 2002; 47 с.
8. Краснополянский В.И. Альтернативное родоразрешение беременных с оперированной маткой. Журнал акушерства и женских болезней. 2003; LII; 1: 20-25.
9. Краснополянский В.И. Родоразрешение беременных с рубцом на матке после кесарева сечения (15-летний опыт). Акушерство и гинекология. 2007; 5; 33-38.
10. Краснополянский В.И., Логутова Л.С. Материалы II форума «Мать и дитя». М. 2000; 65-66.

11. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М. 2005; 160 с.
12. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. М. 2004; 320 с.
13. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Кузьмина Т.Е. Беременность и роды после кесарева сечения. М. 2003; 250 с.
14. Стрижаков А.Н., Ледедев В.А. Кесарево сечение в современном акушерстве. М. 1998; 304 с.
15. Чернуха Е.А. Акушерство и гинекология. 2005; 5; 8-11.
16. Cheung V.Y. Sonographic measurement of the lower uterine segment thickness in women with previous caesarean section. Obstet Gynaecol Can. 2005; 7: 674-681.
17. Sen S. Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients of previous caesarean section Int J. Gynaecol Obstet. 2004; 3: 215-219.

References:

1. Abramchenko V.V. Cesarean section in perinatal medicine. [Kesarevo sechenie v perinatalnoi medicine (In Russian)]. St.Petersburg. 2005; 226 s.

2. Ailamazyan E.K. Jurnal akusherstva i jenskih boleznei. 2006; LV; 4: 11-18.
3. Vvedenskii D.V. The management of pregnancy and childbirth in women undergoing cesarean section with a transverse incision on the uterus. Dr. diss. [Vedenie beremennosti i

- rodov u jenschin _ perenessih kesrevo sechenie s poperechnim razrezom na matke (In Russian)]. Doct. diss. Minsk. 1990; 19 s.
4. Gorbacheva A.V. Akusherstvo i ginekologiya. 2008; 1: 40-44.

5. Grigoreva Yu.V., Yamschikov N.V., Bormotov A.V. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossiiskoi akademii nauk*. 2013; 15 3(6): 1760-1763.
6. Zalesnii A.V. *Jurnal akusherstva i jenskih boleznei*. 2010; LIX (5): 118-125.
7. Kohan I.A. The morphology of the uterine scar after cesarean section and suturing of the cervix of different suture materials. Dr. diss. [*Morfologiya rubca na matke posle kesareva secheniya i ushivaniya matki razlichnymi shovnimi materialami (In Russian)*]. Doct. diss. Novosibirsk. 2002. 47s.
8. Krasnopol'skii V.I. *Jurnal akusherstva i jenskih boleznei*. 2003; LII; 1: 20-25.
9. Krasnopol'skii V.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 5: 33-38.
10. Krasnopol'skii V.I., Logutova L.S. *Materiali II foruma «Mat i ditya»*. Moscow. 2000; 65-66.
11. Krasnopol'skii V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N. Reproductive problems operated uterus. [*Reprduktivnie problemi operirovannoi matki (In Russian)*]. Moscow. 2005. 160 s.
12. Kulakov V.I., Chernuha E.A., Komissarova L.M. Cesarean section. [*Kesarevo sechenie (In Russian)*]. Moscow. 2004. 320 s.
13. Strijakov A.N., Davidov A.I., Kuzmina T.E. Pregnancy and childbirth after caesarean section [*Beremennost i rodi posle kesareva secheniya (In Russian)*]. Moscow. 2003. 250 s.
14. Strijakov A.N., Lededev V.A. Cesarean section in modern obstetrics [*Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve (In Russian)*]. Moscow. 1998. 304 s.
15. Chernuha E.A. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005; 5: 8-11.
16. Cheung V.Y. Sonographic measurement of the lower uterine segment thickness in women with previous caesarean section. *Obstet Gynaecol Can.* 2005; 7: 674-681.
17. Sen. S. Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients of previous caesarean section. *Int J. Gynaecol Obstet.* 2004; 3: 215-219.

Сведения об авторах:

Перепелова Татьяна Александровна – врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Курского государственного медицинского университета. Адрес: ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, Россия, 305041. E-mail: kurskmed@mail.ru.

Газазян Марина Григорьевна – д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Курского государственного медицинского университета. Адрес: ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, Россия, 305041.

Бежин Александр Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета. Адрес: ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, Россия, 305041.

Ишунина Татьяна Александровна – к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии Курского государственного медицинского университета. Адрес: ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, Россия, 305041.

About the authors:

Perepelova Tatyana Aleksandrovna – doctor obstetrician-gynecologist, assistant Department of obstetrics and gynecology. Kursk State Medical University. Address: ul. K. Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041. E-mail: kurskmed@mail.ru.

Gazazyan Marina Grygoryevna – MD, professor, academician of RANS, head of the Department of obstetrics and gynecology, Kursk State Medical University. Address: ul. K. Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041.

Bezhin Alexander Ivanovich – MD, Professor, head at Department of operative surgery and topographic anatomy of the Kursk State Medical University. Address: ul. K. Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041.

Ishunina Tatyana Aleksandrovna – PhD, associate Professor of histology, Cytology, embryology, Kursk State Medical University. Address: ul. K. Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041.

SEXUALITY AFTER CANCER

Dadak C., Sohlmann S.

University Clinic of obstetrics and gynecology, Vienna, Austria

Summary

While in the "normal population", sexual dysfunction is reported by approximately 40%, this percentage is in patients with cancer of course still much higher. With oncological consultation not only the cancer should be in the foreground, but also sexual counselling must be included. For many patients, it is difficult to recover attractiveness and self-esteem after cancer. However, usually, it is only a communication problem between the partners. It would be important to address sexual issues with both the patient as well as with the partners directly during the treatment and to try to find a common solution.

Key words

Sexuality, sexual problems, cancer.

Received: 18.12.2015; in the revised form: 21.01.2016; accepted: 26.02.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Dadak C., Sohlmann S. Sexuality after cancer. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 119-122.

Corresponding author

Address: AKH, Währinger Gürtel 18-20/8C 1090 Vienna, Austria.

E-mail address: christian.dadak@meduniwien.ac.at (Dadak C.).

СЕКСУАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ РАКА

Дадак К., Солманн С.

Университетская клиника акушерства и гинекологии, Вена, Австрия

Резюме

В то время как сексуальная дисфункция в «нормальной популяции» составляет приблизительно 40%, среди больных онкологическими заболеваниями эта цифра значительно выше. Онкологическая консультация должна в себя включать не только обсуждение вопросов по поводу рака, но и консультирование по вопросам сексуальной жизни. Для многих пациентов очень трудно вернуть привлекательность и поднять самооценку после рака. Чаще всего речь идет только о коммуникационных проблемах между партнерами. Очень важно обсуждать проблемы сексуального характера не только с пациентом, но и с его партнером непосредственно во время терапии, и найти решение, приемлемое для всех.

Ключевые слова

Сексуальность, сексуальные проблемы, рак.

Статья поступила: 18.12.2015 г.; **в доработанном виде:** 21.01.2016 г.; **принята к печати:** 26.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Дадак К., Солман С. Сексуальность после рака. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 119-122.

Once a cancer diagnosis is provided, for most people the world falls apart. Even if one suspects it, the words of the doctor or physician always come as a shock and thoughts of endless suffering overcome one. After this diagnosis, naturally, any thoughts of sex and other pleasures disappear at first. But cancer is not a disease of the later part of life but affects younger people as well. Once the therapy is initiated, and it turns out after some time that one can withstand it relatively well, then it is quite possible for sexual feelings and intimacy wish to resurface. However, in doing so, numerous problems can emerge, of both organ-specific and treatment specific nature (surgery, radiotherapy, chemotherapy and anti hormonal therapy).

Furthermore, the partner is often overwhelmed and cannot deal with his initially repressed feelings and therefore distances himself very often both mentally and physically from the partner. Additionally, medical specialists are sometimes overwhelmed, leading to many patients complaining that they cannot or do not want to speak with their doctor. Here, sexually medical and therapeutic assistance is applicable.

The diagnosis of cancer represents a dramatic experience in every woman's life. But also her environment, particularly the closest family members (partner and children) are very affected by this diagnosis. A typical reaction pattern takes place then. In the first phase one doesn't want to admit it and cannot handle it well and in the second phase the patients are faced with anger that this has affected them. The third phase is characterized by trying to change the way of life. One adjusts oneself to the therapy and tries all possible additional therapy methods (complementary medicine, diets or so-called healthy lifestyle). The fourth phase brings with it depressive moods and severe depression. Later on, in the fifth phase, the acceptance of the illness and the treatment take place. These phases can be shorter or longer and particularly affect the family life and especially the partnership.

After half a year or year, when the therapy usually comes to an end and one can see light at the end of the tunnel and positive feelings reappear, it is quite possible

that feelings for sexual pleasure resurface. It can be difficult to communicate these feelings to the partner. The partners have evolved from the various feelings in the role of a helper or caregiver and therefore, they sometimes have difficulty switching back to partnership and particularly to sexual partnership.

In this period, the partner's own health problems could occur that may also affect the sex life (such as diabetes mellitus, hypertension, neurological disorders, rheumatic diseases, etc.).

Therefore, they're both in a situation where on one side there is an improvement of the disease and on the other side there is a possibility of an emerging disease of the partner. For both sides, it is often difficult to talk about these concerns and problems and to find closeness again.

According to a study, it is often very difficult for the doctors to talk to oncological patients about their sexuality and to address their wishes. But it would be very important for the patient that the doctor also addresses this issue and it gives some normality. For this, the doctor needs a specific education. But those with such additional knowledge will notice that they have a much easier and more efficient approach to the patient. With the lack of communication, mental problems can occur in patients such as depression, anxiety disorders, and subsequently also alcohol abuse, psychotropic drug abuse, drug abuse and suicidal thoughts.

In principle, there are two therapies for sexual problems, where the boundaries between the two are fluent. One is the sexual medicine and psychotherapy is the other option. While the focus in sexual medicine is only on the treatment of the sexual disorder, the psychotherapy mainly treats the psychological conflict and anxiety, which affects sexuality.

In the area of oncology, sexual medicine attempts to resolve the drawbacks of the disease or the disturbances that occur during the treatment. In the gynecology these are mainly problems that can interfere with sexual intercourse by chemotherapy and/or anti hormonal therapy that occur in the vagina and are due to atrophy. The ideal local treatment would be the application of oestrogen

creams or oestrogen suppositories. However, hormones are contraindicated in some types of cancer. When hormones are contraindicated, other preparations such as hyaluronic acid, aloe vera, calendula extract, tea tree oil, lactic acid in creams and suppositories can be recommended. They must be applied regularly. In addition, lubricant should be used for the acute needs. There are in the trade, water based lubricants and silicon-based.

The problems of individual cancer diseases

Cervical cancer

Patients complain of scar pain but also of postoperative urinary incontinence problems after cervical cancer often sensory loss. This is particularly the case if radiotherapy was performed additionally to the operation; it often results in the narrowing the vaginal entrance and extreme shortening of the vagina.

Here, it is important to tell the patients that oestrogen creams can have no negative influence on the disease and that these need to be applied regularly. Furthermore it could prove helpful, if dilators are used to extend, as well as to the extension of the vagina, and with this a lubricant is necessary to be applied.

Endometrial cancer

The endometrial cancer mostly in older women occurs, that have mostly other morbidities, such as diabetes mellitus and hypertension. Usually a lack exists here on sexual area has long and often only intimacy with your partner you might want, which is mostly even older with chronic diseases. In younger couples, sexuality in the form of sexual intercourse is often desired, this is usually no problem, because there are hardly any local problems. If there should be local problems, the use of lubricant is also possible.

Vulvar carcinoma

Vulvar cancer is an HPV-associated cancer, concern about contamination of the partners certainly plays a role. There's the opportunity to discourage some of the dangers of infection through vaccination at least however. In addition also the condom transport possibility, even if this does not provide complete protection.

Surgery and radiotherapy in the foreground are the Carcinoma of the vulva. It can get away in order to vaginal narrowing or sensory disturbances, but also flapping vulva. Here a gynaecologist should give first advise – a narrow vagina entrance can be gradually expanded either initially with glass dildos or similar instruments. If this approach does not lead to success, a sculpture of cloth is recommended. When flapping vulva with circumstances of front woman and / or posterior vaginal wall, pelvic floor exercises can help. Also "Smart ball" or vaginal cones can be useful to train the pelvic floor muscles. Vaginal cones there in various sizes and weight classes. The patient

must try to wear Conus, without losing him vaginally in the vagina and to gradually increase the weight of the CONUS to further train the pelvic floor.

Ovarian cancer

Here, it comes as a result of very extensive operations with often then necessary chemotherapy to mainly local issues of vaginal dryness, loss of libido and fatigue syndrome. The formation of scars cause pain during sexual intercourse, and if a stoma proves necessary, it comes in addition to loads of the outer body image. The Colostomie can be hidden by wearing lingerie or Camisole. The Colostomiesäckchen must be drained of course before the intimate encounter. Also, the urinary bladder before sexual intercourse should be emptied as often involuntary urination may affect the love life.

Breast carcinoma

The operations on the breast have an own legality, but also for many because the loss is not only the own identity into question the breast for women, the loss of their femininity means. The breast for women means not only sexual potency, but also food for the infant and thus maternal. Even if the woman knows that she is not alone on the breast defines operations on the breast are a particularly dramatic experience in mental ways for they represent. There are also of course the impact of chemotherapy, radiation and anti hormonal therapy, often a long time need to be added. Since it can cause quite locally problems in the vagina (atrophy). These are the best hyaluronic acid preparations to treat. After breast surgery feel Women often shame and looking at in the mirror is a great emotional burden for many women.

The impact on the partnership and sexuality

A fulfilling sex life is just part of a good quality of life and thus also of great importance for the self-esteem. Cancer and its treatment often lead to temporary or even permanent changes of the body image. This acceptance of the physical change is an ending to a life section, which was filled with feelings of vitality, love and sexuality for many patients. To get those feelings to counteract with one another it would be important for women to speak with trained psychologists/therapists. This will bring the courage to admit their sexual desires, and to be able to discuss these feelings with her partner and find a new way to deal with the situation. This can lead to a discovery of a new lifestyle and sexuality for the couple. For patients, it is also important to recognize that many other women also face this problem, and the effects are very relaxing for you.

Sexuality in critically ill patients is unfortunately still all too often taboo. But talking about it and being able to address the issue would bring relief for many people. Often, patients due to their bodies marked by disease and operations must find new ways to live their sexuality. But

we must not forget that the importance of sexuality and intimacy not so much by age, depends not only on gender and the stage of the disease, but rather on the way the sexuality was prior to the disease.

Experience showed me the kind of sexuality changes in the course of relationships and also in the stages of the disease. Sexual intercourse becomes less important, however, being together, familiarity and physical proximity are gaining more importance and so one can enjoy this intimacy also with incurable diseases.

Sexuality in the palliative situation

In palliative facilities, offering to speak to someone about this topic can be very helpful and can provide relief. But one should not wait that the patient takes the first step to do this, because the threshold for those affected is still very high. Sexuality it is still a very shameful topic, more-

over due to the concept of many patients, that, given the risk of death associated with the disease, sexuality is a subordinated problem. However, talking openly about the situation might make it easier to endure.

Palliative care is an interdisciplinary medical special situation, which aims to support the patient and to offer her the best possible quality of life. Here, not only medicine is challenged, but she should also receive psychosocial, spiritual and practical help. This includes also the addressing of sexuality. Sexuality must on the one hand take the disease into consideration, but on the other side also the woman's sexuality and the orientation of the past. Often it requires only a certain intimacy that one should allow and support rather than hinder. To do this, it would be of course necessary in palliative stations to ask for sexual wishes of the affected persons and to allow and encourage these.

About the authors:

Univ. Prof. Dr. Christian Dadak – University Clinic of obstetrics and gynecology, Center for teaching u. International postgraduate training in women's health. Address: AKH, Währinger Gürtel 18-20/8C 1090 Vienna, Austria. Tel.: +43140400/29100; fax: +4314040027750. E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at

Sigrid Sohlmann – psychologist and psychotherapist in Vienna. Address: Trubelgasse 17, 1030 Wien. E-mail: office@sohlmann-psychoprax.at.

Сведения об авторах:

Кристиан Дадак – профессор Университетской клиники акушерства и гинекологии Вены. Руководитель международного центра последипломного образования по проблемам женского здоровья. Тел.: +43140400/29100; факс: +4314040027750. E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at

Солманн Сигрид – психолог, психотерапевт, Университетская клиника акушерства и гинекологии Вены. E-mail: office@sohlmann-psychoprax.at.

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (АМК) – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Табакман Ю.Ю.¹, Солопова А.Г.¹, Биштави А.Х.²,
Смирнова С.О.², Кочарян А.А.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Резюме

Аномальные маточные кровотечения являются одним из наиболее частых проявлений заболеваний женских половых органов и причиной 2/3 всех гистерэктомий. При этом результаты исследования операционного материала показывают, что у 40-69% больных не обнаруживается никаких органических изменений. В этих случаях гистерэктомию можно считать избыточным вмешательством, что приводит к неоправданному увеличению стоимости лечения и риску осложнений. Представляется важным определить оптимальный объем диагностических процедур, необходимых для исключения и/или уменьшения числа излишне радикальных операций у больных с АМК с учетом современной номенклатуры АМК – "PALM-COEIN".

Ключевые слова

Аномальные маточные кровотечения, номенклатура и классификация "PALM-COEIN", методы диагностики и лечения при АМК.

Статья поступила: 15.01.2016 г.; в доработанном виде: 26.02.2016 г.; принята к печати: 17.03.2016 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Смирнова С.О., Кочарян А.А. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 123-128.

ABNORMAL UTERINE BLEEDING (AUB) – MODERN POSSIBILITIES OF OPTIMIZATION OF TACTICS OF TREATMENT

Tabakman Yu.Yu.¹, Solopova A.G.¹, Bishtavi A.Kh.², Smirnova S.O.², Kocharian A.A.²

¹ First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

Abnormal uterine bleeding is one of the most frequent manifestations of diseases of female genital organs and cause 2/3 of all hysterectomies. The results of study of the surgical specimens show that 40-69% of patients not detected no organic changes. In these cases, hysterectomy may be considered excessive interference that leads to an unjustified increase the cost of treatment and risk of complications. It is very important to determine the optimal volume of diagnostic procedures necessary to exclude and/or reduce the number of unnecessarily radical surgery in patients with AUB according to the modern nomenclature AUB.

Key words

Abnormal uterine bleeding, nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding "PALM-COEIN", methods of diagnosis and treatment at AUB.

Received: 15.01.2016; **in the revised form:** 26.02.2016; **accepted:** 17.03.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Smirnova S.O., Kocharian A.A. Abnormal uterine bleeding (AUB) – modern possibilities of optimization of tactics of treatment. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 123-128 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Baumanskaya, 17/1, Moscow, Russia, 105005.

E-mail address: tabakman37@mail.ru (Tabakman Yu.Yu.).

Аномальное маточное кровотечение (АМК) является широко распространенным гинекологическим заболеванием, которое представляет одну из наиболее частых причин для госпитализации и нередко требует хирургического лечения. При этом результаты исследования операционного материала показывают, что у 40-60% больных не обнаруживается никаких органических изменений. Это является следствием недостаточно полного обследования с целью выяснения причин АМК [27]. В этих случаях гистерэктомию вполне обоснованно можно считать избыточным (overtreatment) лечением, что сопряжено с риском осложнений и неоправданным увеличением стоимости лечения. Поэтому актуальной задачей является разработка стандартов обследования и лечения больных с АМК. Решение этой задачи до последнего времени затрудняло отсутствие единой терминологии и универсальной классификационной системы причин маточных кровотечений.

В 2011 г. международной экспертной группой под эгидой FIGO было предложено принять в качестве формального соглашения новую систему номенклатуры аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста. Это

«PALM-COEIN» (The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years). Система одобрена Исполнительным комитетом FIGO и Американской коллегией акушеров-гинекологов (ACOG), используется уже во многих европейских странах и США [3]. Классификационная система причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста позволяет распределить их по характеру и этиологии. Термин «АМК» включает обильные маточные кровотечения (heavy menstrual bleeding), ранее называемые меноррагиями, и межменструальные маточные кровотечения (inter menstrual bleeding), ранее называемые метроррагиями/менометроррагиями.

Согласно этиологии выделены девять основных категорий маточных кровотечений: polyp (полип); adenomyosis (аденомиоз); leiomyoma (лейомиома); malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия); coagulopathy (коагулопатия); ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция); endometrial (эндометриальное); iatrogenic (ятрогенное); notyetclassified (еще не классифицировано). Аббревиатура «PALM-COEIN» составлена из первых букв перечисленных категорий. Данная классификационная система позволяет отра-

зять как одну причину АМК, так и их совокупность, наличие любой категории обозначается цифрой 1, отсутствие – 0. Первые четыре категории, объединенные в группу PALM, отражают органические или структурные изменения, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и (или) гистопатологии. Категория лейомиомы (L) подразделена на две – субмукозная лейомиома (LSM) и другие формы миомы, не деформирующие полость матки (LO). Для этой категории больных в большинстве случаев применяются различные виды хирургических вмешательств, включая гистерэктомию. Другие возможные этиологические факторы включены в группу COEIN. Она состоит из четырех категорий неорганических причин маточных кровотечений, не поддающихся объективизации по морфологическим признакам, и одной категории, характеризующей нарушения, редко встречающиеся и пока не классифицированные. Пример: аномальное маточное кровотечение, вызванное полипом эндометрия или эндоцервикса, классифицируется как «АМК-П». Гиперплазия и рак эндометрия (АМК – М) – важные причины АМК, при выявлении которых следует использовать общепринятые классификации ВОЗ или FIGO для оценки типа гиперплазии эндометрия или стадии рака эндометрия.

Понятно, что маточные кровотечения у женщин, находящихся в постменопаузе, по определению, всегда аномальные, так как в этом возрасте не может быть физиологических (менструальных) кровотечений. Поэтому все методы обследования, направленные на выяснение патогенетических механизмов кровотечения, должны быть отнесены на второй план. Первой задачей является морфологическое (гистологическое, цитологическое) исследование эндометрия с целью исключения рака эндометрия. Классификация «PALM-COEIN» в менопаузе не применяется.

Определение необходимого (оптимального) объема диагностических процедур для исключения и/или уменьшения числа излишне радикальных операций у больных с АМК является актуальной задачей. В ряде публикаций проблема рассматривается в двух направлениях: с одной стороны – это уменьшение риска осложнений и побочных эффектов при проведении лечения, а с другой стороны – уменьшение финансовых затрат [15-18,19,23]. Так, в работе [15] приводятся данные обстоятельных исследований в США, Германии, Великобритании, Нидерландах, посвященных экономической эффективности различных сочетаний и последовательности применения трансвагинального ультразвукового исследования, ультразвуковой жидкостной гистерографии, гистероскопии и биопсии эндометрия при АМК. Из ультразвуковых методик наиболее точной признана жидкостная (инфузионная) ультразвуковая гистерография. По данным исследования [24], чувствительность и специфичность трансвагинальной ультрасонографии составила 44,4 и 25%; инфузионной соногистерографии – 88,8 и 60,7%; амбулаторная гистероскопия – 100 и 77,7% соответст-

венно. Таким образом, инфузионная соногистерография существенно точнее, чем трансвагинальное ультразвуковое исследование и сопоставима по точности с гистероскопией.

Наиболее эффективным в качестве основного теста по обоим параметрам (стоимость и информативность) была признана БЭ (степень доказательности 1). При этом имеется в виду установление (или исключение) гиперплазии и рака эндометрия. Понятно, что для установления других причин АМК требуются последующие диагностические мероприятия. Прежде всего это относится к так называемым структурным нарушениям, объединенным в категорию PALM: полипы, аденомиоз, лейомиома. Эти нарушения четко выявляются с помощью ультразвукового исследования и гистероскопии. В результате полноценного обследования создаются условия для проведения оптимального лечения. Еще в недавнем прошлом, когда не были широко внедрены в практику УЗИ и гистероскопия, обычной тактикой при повторном выявлении полипов эндометрия было проведение гистерэктомии. При этом предоперационный диагноз формулировался как «рецидивирующий полипоз, подозрение на рак эндометрия». На самом деле имел место не рецидив (как повторное возникновение полипа), а продолженный рост полипа, не полностью удаленного при диагностическом выскабливании. В настоящее время полипы эндометрия легко выявляются и радикально удаляются с помощью гистероскопии. Если при обследовании в связи с АМК гиперплазия и РЭ исключены, а основной причиной АМК является аденомиоз (АМК-А), то проводится консервативное лечение: гормонотерапия прогестинами, агонистами гонадотропин релизинг-гормона, КОК. Наиболее эффективно применение прогестинотерапии в виде внутриматочной системы, выделяющей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС). При этом значительно снижается кровопотеря, а побочные эффекты минимальны. В ряде случаев (при противопоказаниях к гормонотерапии) возможно минимальное хирургическое вмешательство в виде абляции эндометрия, а повод для радикального хирургического вмешательства в объеме гистерэктомии возникает редко. При АМК, вызванных лейомиомой матки (АМК-Л), также возможно уменьшение числа радикальных операций за счет гистероскопической и лапароскопической резекции миоматозных узлов, эмболизации маточных артерий, блокирования менструальной функции с помощью гипоталамических релизинг-гормонов, применения модуляторов прогестерона [6,11-13].

Среди причин АМК из категории COEIN на практике редко диагностируется такой фактор, как коагулопатия (АМК-С), хотя это нарушение является основной причиной обильных менструальных кровотечений у 20% в подростковом возрасте и у 10% женщин репродуктивного возраста [3]. Приводятся и более высокие значения частоты данного фактора. Так, исследователи [26] установили, что в ювенильном возрасте причиной обильных менструальных кровотечений,

независимо от времени их первого проявления – до двух лет от менархе или позднее, в 48% наблюдений явились различные нарушения гемостаза, в основном это тромбоцитарная дисфункция (18%), болезнь Виллебранда (13%), дефицит факторов коагуляции (12%). Частота указанных нарушений не зависела от сроков возникновения АМК с момента менархе. Полученные данные являются, по мнению авторов, убедительным основанием для проведения скрининга по выявлению нарушения свертывающей системы крови при возникновении АМК [26]. В случае установления характера нарушения гемостаза может быть назначено патогенетическое лечение и, таким образом, не потребуются ни гормонотерапия, ни хирургическое лечение, которые в данной ситуации оказались бы избыточными вмешательствами. По данным Р.А. Саидовой и А.Д. Макацария [9], на основании 20-летних исследований, установлено, что более чем у половины больных, страдающих АМК, выявляются врожденные и/или приобретенные нарушения системы гемостаза со склонностью к геморрагиям (51-73%), при этом более 75% составляют тромбоцитопатии. У больных с дисфункциональными маточными кровотечениями (АМК-О) частота подобных нарушений составила: в периоде полового созревания 65%, в раннем репродуктивном периоде – 71,4%, в старшем репродуктивном периоде – 41%. Нарушения системы гемостаза геморрагической направленности выявляются также у пациенток с разнообразной гинекологической патологией: у больных с миомой матки – в 60,6% случаев; у больных с гиперпластическими процессами эндометрия – в 63,3%, у больных с сочетанной гинекологической патологией – в 52,2%, у больных с эндометритом – в 68,8% наблюдений. Только комбинированная терапия, сочетающая в себе индивидуально подобранную гормонотерапию и неспецифическую гемостатическую терапию, позволяет обеспечить не только остановку маточного кровотечения, но и добиться восстановления менструальной функции и значительного повышения качества жизни женщин в разные возрастные периоды [9].

В последние годы был установлен субклеточный компонент гемостатического процесса – клеточные микровезикулы – носители фосфатидилсерина для сборки теназного и тромбиназного комплексов свертывающей системы крови, тканевого фактора. Микровезикулы отделяются при активации и апоптозе эндотелия кровеносных сосудов и клеток крови и способствуют усилению прокоагулянтного эффекта в ходе инициации свертывания крови. Установлено, что интенсивность микровезикуляции в крови изменяется циклически, достигая максимума в лютеиновой фазе. Повышенный уровень микровезикул в маточной крови отражает процесс локальной активации гемостаза. Повышенный системный и локальный уровень микровезикул соответствует адаптивному ответу и нормализуется после остановки кровотечения негормональными средствами. Пониженный уровень микровезикул

соответствует дезадаптации с тенденцией к нормализации после остановки кровотечения гормональными средствами [5,10].

Овуляторная дисфункция (АМК-О) может быть связана с нарушением функции желтого тела. Частые причины АМК – это эндокринопатии и нарушения ЦНС (синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гиперпролактинемия, нарвно-психическое перенапряжение, ожирение, анорексия, резкая потеря веса или экстремальные спортивные тренировки). Оптимальным инвазивным вмешательством может быть амбулаторная биопсия эндометрия для исключения АМК-М, учитывая, что АГЭ и РЭ могут быть причиной АМК и у женщин репродуктивного возраста. После этого проводятся дополнительные методы исследования и назначаются соответствующие методы консервативной терапии.

Нарушения функции эндометрия (АМК-Е) могут быть обусловлены различными локальными отклонениями от нормальных механизмов ангиогенеза, молекулярных механизмов регенерации эндометрия, воспалительными изменениями, состоянием гормональных рецепторов. Категорию АМК-Е можно предполагать после исключения других объективно определяемых нарушений. В тех случаях, когда кровотечение не носит угрожающего здоровью характера, могут быть использованы негормональные средства, такие как НПВС (мефенамовая кислота по 250-500 мг 3-4 раза в день, ибупрофен по 200-400 мг 3-4 раза в день), антифибринолитики, например, транексамовая кислота (по 250-500 мг в день в течение 4-5 дней), что приводит к значительному снижению кровопотери при обильных менструациях и полному прекращению мажущихся кровянистых выделений, не связанных с менструацией (межменструальных, в постменопаузе) [4,9,14].

К ятрогенным причинам (АМК-І) аномальных маточных кровотечений относятся все случаи, когда появление АМК отчетливо связано с применением лекарственных средств (гормональных препаратов, антикоагулянтов, антибиотиков или противоопухолевых химиопрепаратов), а также внутриматочных средств [7]. При внесении корректив в тактику лечения следует учитывать все аспекты качества жизни, так как отмена проводимого лечения может иметь более серьезные негативные последствия, чем возникшее осложнение – например, в виде незначительных кровянистых выделений.

Категория «Неклассифицированное аномальное маточное кровотечение (АМК-Н)» означает, что в настоящее время стандартные методы исследования не дают возможности отнести АМК к перечисленным выше категориям. По мере получения новых данных за счет специфических биохимических или молекулярно-генетических исследований могут быть установлены дополнительные категории АМК и предложены методы их патогенетической терапии. В настоящее время, после исключения органических причин АМК, назначается медикаментозное лечение. Для женщин репродуктивного возраста целью терапии

является не только уменьшение кровопотери при менструациях, но и регуляция менструального цикла и восстановление репродуктивной функции. При этом используют НПВС, ингибиторы фибринолиза и препараты, уменьшающие ломкость сосудов. Из гормональных методов рекомендуется как системное применение (КОК по контрацептивной схеме), так и в виде внутриматочной системы, выделяющей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС).

При рецидивирующих маточных кровотечениях и наличии противопоказаний к гормональной терапии эффективным методом лечения является абляция эндометрия. Непременным условием для ее проведения является достоверное исключение злокачественных изменений в половых органах. Как бы ни мала была вероятность возникновения РЭ после проведения абляции эндометрия, она все-таки выше, чем риск

РЭ в популяции [20-22,25]. Поэтому все пациентки с АМК после лечения должны находиться на контролируемом диспансерном наблюдении, характер (объем исследований) которого зависит от достигнутых результатов проведенного лечения, а также от характера патологических изменений, явившихся причиной АМК. Особую настороженность следует проявить в тех случаях, когда у больных имелась гиперплазия эндометрия. Помимо гинекологического обследования и УЗИ малого таза применяются, по показаниям, соногистерография, аспирационная биопсия эндометрия, гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия.

В целом, можно констатировать, что современные методы диагностики и лечения АМК позволяют значительно сократить количество необоснованных, излишне агрессивных вмешательств при лечении АМК, в частности, в объеме гистерэктомии.

Литература:

- Адамьян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2014; 4: 28-33.
- Адамьян Л.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б., Тихомиров А.Л. Подавление ангиогенеза и продукции факторов роста в сочетании с индукцией активности металлопротеиназ в лейомиомах матки после курса терапии улипристалом. Проблемы репродукции. 2014; 5: 63-65.
- Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е изд. (ред. В.Н. Серов, Г.Т. Сухих). М. 2014.
- Биштави А.Х., Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 4: 65-65.
- Валеева Ф.В., Зубаирова Л.Д., Тагирова А.А. Клинико-диагностическое значение микровезикуляции клеток крови при аномальных маточных кровотечениях. Практическая медицина. 2009; 34: 109-111.
- Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормонотерапии. Альманах клинической медицины. 2015; 37: 100-104.
- Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балькина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбозомболических осложнений в условиях многопрофильного стационара. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013; 6 (4): 26-34.
- Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В. Предоперационная терапия миомы матки. Проблемы репродукции. 2014; 2: 57-58.
- Саидова Р.А., Макацария А.Д. Принципы патогенетической терапии аномальных маточных кровотечений в разные периоды жизни женщины. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (4): 82-83.
- Тагирова А.А., Зубаирова Л.Д., Тухватуллина Л.М. Патогенетическое обоснование терапии при аномальных маточных кровотечениях на основе оценки микровезикуляции клеток крови. Казанский медицинский журнал. 2009; 90 (1): 78-83.
- Тананакина Е.Н. Эффективность применения препарата мелатонина у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и сочетанной экстрагенитальной патологией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (3): 31-38.
- Тананакина Е.Н. Эффективность мелатонина в комплексной терапии аномальных маточных кровотечений. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 25-30.
- Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Манухин И.Б. Курсовое лечение миомы матки улипристалом. Проблемы репродукции. 2014; 6: 54-60.
- Уварова Е.В., Лободина И.М., Веселова Н.М. Клиническое значение применения препарата транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008; 1: 8-13.
- AlHilli M.M., Hopkins M.R., Famuyide A.O. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. J Minim Invasive Gynecol. 2011 May-Jun; 18 (3): 393-400.
- Cooper J.M., Erickson M.L. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am. 2000; 27: 235-44.
- Cooper N.A., Barton P.M., Breijer M. et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for the management of abnormal uterine bleeding (heavy menstrual bleeding and post-menopausal bleeding): a decision analysis. Health Technol Assess. 2014 Apr; 18 (24): 1-201.
- Critchley H.O.D., Warner P., Lee A.J., Brechin S., Guise J., Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. Health Technol Assess. 2004; 8 (34).
- Dijkhuizen F.P., Mol B.W., Brolmann H.A., Heintz A.P. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. Maturitas. 2003; 45: 275-82.
- Dood R.L., Gracia C.R., Sammel M.D. et al. Endometrial cancer after endometrial ablation vs medical management of abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2014 Sep-Oct; 21 (5): 744-52.
- Gimpelson R.J. Ten-year literature review of global endometrial ablation with the NovaSure® device. Int J Womens Health. 2014 Mar 11; 6: 269-80.
- McCausland A.M., McCausland V.M. Long-term complications of endometrial ablation: cause, diagnosis, treatment, and prevention. J Minim Invasive Gynecol. 2007 Jul-Aug; 14 (4): 399-406.
- Medverd J.R., Dubinsky T.J. Cost analysis model: US versus endometrial biopsy in evaluation of peri- and postmenopausal abnormal vaginal bleeding. Radiology. 2002; 222: 619-27.
- Nergiz S., Demircan-Sezer S., Kucuk M. et al. Comparison of diagnostic methods for evaluation of postmenopausal bleeding. Eur J Gynaecol Oncol. 2014; 35 (2): 292-7.
- Neuwirth R.S., Loffer F.D., Trenhaile T., Levin B. The incidence of endometrial cancer after endometrial ablation in a low-risk population. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004 Nov; 11 (4): 492-4.
- Seravalli V., Linari S., Peruzzi E.E. et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Oct; 26 (5): 285-9.
- Sharma S., Makaju R., Shrestha S., Shrestha A. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding. Kathmandu Univ Med J. 2014 Oct-Dec; 12 (48): 275-8.

References:

- Adamyan L.V., Sonova M.M., Shamugiya N.M. *Problemy reproduktivnoy. 2014; 4: 28-33.*
- Adamyan L. V., Zairat'yants O. V., Manukhin I. B., Tikhomirov A. L. *isoavt. Problemy reproduktivnoy. 2014; 5: 63-65.*
- Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines, 4th ed. (Ed. VN Serov, GT Sukhikh) [Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendatsii, 4-e izd. (red. V.N. Serov, G.T Sukhikh) (in russian)]. Moscow. 2014.
- Bishtavi A.H., Tabakman Ju.Ju. Solopova A.G. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnoy / *Obstetrics, gynecology and reproduction. 2014; 4: 65-65.*
- Valeeva F.V., Zubairova L.D., Tagirova A.A. *Prakticheskaya meditsina. 2009; 34: 109-111.*
- Zaidieva Ya.Z. *Al' manakh klinicheskoi meditsiny. 2015; 37: 100-104.*
- Kolbin A.S., Viljum I.A., Proskurin M.A., Balykina Ju.E. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmako-epidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoe-epidemiology. 2013; 6 (4): 26-34.*
- Levakov S.A., Sheshukova N.A., Bol'shakova O.V. *Problemy reproduktivnoy. 2014; 2: 57-58.*
- Saidova R.A., Makatsariya A.D. *Akusherstvo, ginekologiyareproduktivnoy. 2014; 8 (4): 82-83.*
- Tagirova A.A., Zubairova L.D., Tukhvatullina L.M. *Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2009; 90 (1): 78-83.*
- Tananakina E.N. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnoy / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2014; 8 (3): 31-38.*
- Tananakina E.N. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnoy / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 4: 25-30.*
- Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Manukhin I.B. *Problemy reproduktivnoy. 2014; 6: 54-60.*
- Uvarova E.V., Lobodina I.M., Veselova N.M. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2008; 1: 8-13.*
- AlHilli M.M., Hopkins M.R., Famuyide A.O. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. *J Minim Invasive Gynecol. 2011 May-Jun; 18 (3): 393-400.*
- Cooper J.M., Erickson M.L. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am. 2000; 27: 235-44.*
- Cooper N.A., Barton P.M., Breijer M. et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for the management of abnormal uterine bleeding (heavy menstrual bleeding and post-menopausal bleeding): a decision analysis. *Health Technol Assess. 2014 Apr; 18 (24): 1-201.*
- Critchley H.O.D., Warner P., Lee A.J., Brechin S., Guise J., Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess. 2004; 8 (34).*
- Dijkhuizen F.P., Mol B.W., Brolmann H.A., Heintz A.P. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas. 2003; 45: 275-82.*
- Dood R.L., Gracia C.R., Sammel M.D. et al. Endometrial cancer after endometrial ablation vs medical management of abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol. 2014 Sep-Oct; 21 (5): 744-52.*
- Gimpelson R.J. Ten-year literature review of global endometrial ablation with the NovaSure® device. *Int J Womens Health. 2014 Mar 11; 6: 269-80.*
- McCausland A.M., McCausland V.M. Long-term complications of endometrial ablation: cause, diagnosis, treatment, and prevention. *J Minim Invasive Gynecol. 2007 Jul-Aug; 14 (4): 399-406.*
- Medverd J.R., Dubinsky T.J. Cost analysis model: US versus endometrial biopsy in evaluation of peri- and postmenopausal abnormal vaginal bleeding. *Radiology. 2002; 222: 619-27.*
- Nergiz S., Demircan-Sezer S., Kucuk M. et al. Comparison of diagnostic methods for evaluation of postmenopausal bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol. 2014; 35 (2): 292-7.*
- Neuwirth R.S., Loffer F.D., Trenhaile T., Levin B. The incidence of endometrial cancer after endometrial ablation in a low-risk population. *J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004 Nov; 11 (4): 492-4.*
- Seravalli V., Linari S., Peruzzi E.E. et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Oct; 26 (5): 285-9.*
- Sharma S., Makaju R., Shrestha S., Shrestha A. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding. *Kathmandu Univ Med J. 2014 Oct-Dec; 12 (48): 275-8.*

Сведения об авторах:

Табакман Юрий Юрьевич – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, врач-радиолог высшей квалификационной категории, зав. лабораторией радиоизотопной диагностики Онкологического клинического диспансера №1 ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Бауманская, д. 17/1, Москва, Россия, 105005. Тел.: +74992676672. E-mail: tabakman37@mail.ru.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Биштат Алла Халед – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: haled72@mail.ru.

Смирнова Светлана Олеговна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: svetsmiff@mail.ru.

Кочарян Асия Аветисовна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: kocharian@mail.ru.

About the authors:

Tabakman YuriyYuryevich – MD, professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, radiologist of the highest qualification category, manager radioisotope laboratory diagnostics, Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow. Address: ul. Baumanskaya, 17/1, Moscow, Russia, 105005. Tel.: +74992676672. E-mail: tabakman37@mail.ru.

Solopova Antonina Grigorievna – MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Bishtati Alla Khaled – PhD of medical sciences, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaia, 20/1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: haled72@mail.ru.

Smirnova Svetlana Olegovna – PhD of medical sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaia, 20/1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: svetsmiff@mail.ru.

Kocharian Asia Avetisovna – PhD of medical sciences, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaia, 20/1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: kocharian@mail.ru.

ИГНАЦ ФИЛИПП ЗЕММЕЛЬВЕЙС

Макацария Н.А.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва



Резюме

В статье рассматриваются исторические аспекты жизни, врачебной и научной деятельности венгерского акушера XIX века Игнаца Филиппа Земмельвейса.

Ключевые слова

История акушерства и гинекологии, Игнац Филипп Земмельвейс, венгерский акушер, история акушерства XIX века.

Статья поступила: 22.01.2016 г.; в доработанном виде: 18.02.2016 г.; принята к печати: 21.03.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Макацария Н.А. Игнац Филипп Земмельвейс. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 129-131.

IGNAZ PHILIPP SEMMELWEIS

Makatsariya N.A.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The article highlights historic aspects of medical and research work of the Hungarian obstetrician of the XIX century Ignaz Philipp Semmelweis.

Key words

History of Obstetrics and Gynecology, Ignaz Philipp Semmelweis, Hungarian Obstetrician, History of Obstetrics in XIX century.

Received: 22.01.2016; in the revised form: 18.02.2016; accepted: 21.03.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Makatsariya N.A. Ignaz Philipp Semmelweis. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 129-131 (in Russian).

Corresponding author

Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: makatsariya@gmail.com (Makatsariya N.A.).

*Возможно мне никогда не удастся увидеть
своими собственными глазами то счастливое время,
когда не будет лжи в больницах...*

Игнац Филипп Земмельвейс

Игнац Филипп Земмельвейс – венгерский акушер, профессор, один из основоположников асептики – родился 1 июля 1818 г. в Буде.

После окончания гимназии в 1837 г. он поступил на юридический факультет Венского университета, но впоследствии перешел на медицинский факультет, который окончил со специализацией по хирургии и акушерству. 1 июля 1844 г. Игнац Земмельвейс получил докторский диплом, представив работу «De vita plantarum» (лат. – жизнь растений). В 1846-1850 гг. работал в Вене в родильном доме.

Земмельвейс, изучая «родильную горячку», обратил внимание на то, что смертность рожениц в том отделении, где обучались студенты, была во много раз выше, чем в том, куда студенты не допускались. Сравнивая данные в двух различных клиниках, он пришел к выводу, что виной этому заболеванию служит неаккуратность врачей, осматривавших беременных, принимавших роды и делавших гинекологические операции нестерильными руками и в нестерильных условиях. Земмельвейс потребовал, чтобы все студенты и врачи перед посещением родильного отделения тщательно мыли руки и затем дезинфицировали их раствором хлорной извести. По его настоянию антисептической обработке стали подвергаться также все инструменты и принадлежности. Антисептический подход Земмельвейса сразу же дал положительные результаты. Однако его гипотеза не нашла признания, вызвав резкую волну критики как против его открытия, так и против него самого. Директор клиники доктор Клейн запретил Земмельвейсу публиковать подобную статистику и

выгнал его с работы, несмотря на то, что смертность в клинике резко упала. Открытие молодого и никому не известного врача, по сути, было приговором акушерам всего мира. Оно превращало этих врачей в убийц, заносивших инфекцию своими собственными руками. Это основная причина, по которой открытие Земмельвейса было резко и безоговорочно отвергнуто.

Игнацу Земмельвейсу в 1850 г. с большим нежеланием присвоили звание приват-доцента, при этом ограничив его права. Он мог лишь вести демонстрационные занятия на муляже. Новшества Земмельвейса казались его коллегам нелепым чудачеством, недостойным звания врача. И он поплатился за них изгнанием из родных стен Венской клиники. Земмельвейс не перенес такого унижения и уехал в Пешт, где вскоре занял место врача акушерского отделения больницы Св. Рохуса. В 1855 г. Земмельвейс стал профессором акушерства в Пештском университете. С 1858 по 1860 г. опубликовал ряд статей о родильной горячке и, в конце концов, выпустил классический труд «Die Aethiologie der Begriff die Prophylaxis des Kindbettfiebers» (Этиология и профилактика родильной горячки). Книга Земмельвейса сумела убедить немногих, целый ряд выдающихся специалистов остались противниками учения Земмельвейса.

Непонятый, отвергнутый и осмеянный своими коллегами, Земмельвейс заболел душевной болезнью. История его смерти невероятно трагична и, как считают некоторые ученые, является мифом. В июле 1865 г. он был помещен в психиатрическую больницу в Вене. В качестве лечения ему прописали слабительное и обливания холодной водой. Незадолго перед тем, как попасть в сумасшедший дом, во время одной из последних своих операций, Земмельвейс порезал палец. Через некоторое время инфекция распространилась по всему организму и он умер от сепсиса. По другой, более вероятной версии, он был насмерть

забит санитарями. Умер Земмельвейс в Вене 13 августа 1865 г. в возрасте 47 лет, похоронен на будапештском кладбище Керепеши.

Своей работой Земмельвейс подготовил научное и общественное мнение к открытиям Пастера и Листера. Через пять лет после открытия общей антисептики Листер уже был в зените славы. То, на что Земмельвейсу не хватило жизни, Листеру досталось за пять лет. Пионерская роль Земмельвейса в изобретении и внедрении асептики была признана только после его смерти. На пожертвования врачей всего мира 20 сентя-

бря 1906 г. ему поставили памятник, на котором написали «Спаситель матерей». Именем Земмельвейса назван Будапештский университет медицины и спорта. В доме, где в Будапеште жил Земмельвейс, работает музей истории медицины.

После смерти Земмельвейс получил признание и в Венской клинике, где в свое время он был отвергнут. При входе в акушерско-гинекологическую клинику в настоящее время висит огромный его портрет. Сегодня имя Земмельвейса чтят наряду с именами бывших директоров клиник Шаута и Вертгейма.

Литература:

1. Пахнер Ф. За жизнь матерей. Трагедия жизни И.Ф. Земмельвейса. М. 1963.
2. Obstetric and Gynecologic Milestones. Harold Speert. The Parthenon publishing group. New York/London. 1996; 377-8.
3. The history of Obstetrics and Gynecology. Michael J. O'Dowd, Elliot E. Philipp. The Parthenon publishing group. New York/London. 1994; 645-6.

References:

1. Pakhner F. or the life of mothers. The tragedy of life IF Semmelweis [Za zhizn' materai. Tragediya zhizni I.F. Zemmel'veisa (in Russian)]. Moscow. 1963.
2. Obstetric and Gynecologic Milestones. Harold Speert. The Parthenon publishing group. New York/London. 1996; 377-8.
3. The history of Obstetrics and Gynecology. Michael J. O'Dowd, Elliot E. Philipp. The Parthenon publishing group. New York/London. 1994; 645-6.

Сведения об авторе:

Макацария Наталия Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия. E-mail: makatsariya@gmail.com. Тел.: +7(903)1182433.

About the author:

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: makatsariya@gmail.com. Tel.: +7(903)1182433.

Авторам: требования к материалам для публикации

Общие положения

В журнал «Акушерство, гинекология и репродукция» направляются работы (статьи, монографии, рецензии, лекции), не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении к публикации в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на русском и английском (для иностранных авторов) языках. Рукописи не должны содержать фактических ошибок. Редакция оставляет за собой право править рукописи и указывать на фактические ошибки в них, а также подвергать стилистической правке и сокращать объемные статьи. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции. Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы.

Конфликт интересов

При предоставлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на первой странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Информированное согласие

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного, за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители, опекуны) дал на это информированное согласие. При получении такого согласия об этом следует указать в публикуемой статье.

Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором проводилась работа, или регионального) или Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Требования к представлению статьи

Работа должна быть представлена в двух экземплярах в распечатанном виде и подписана всеми авторами. На отдельном листе должны быть указаны Ф.И.О., академические звания, адрес, место работы и должность каждого из авторов, а также контактный телефон и адрес электронной почты одного из авторов. Передавая работу в редакцию в печатном виде или на цифровом носителе, авторы соглашаются, что их контактные телефоны, адреса электронной почты, место работы, адрес места работы и должность в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемыми к рецензируемым научным журналам, будут указаны в журнале и его интернет-версии. Кроме печатного варианта в обязательном порядке материал нужно представить на электронном носителе или направить по электронной почте.

Авторы могут указать для своего материала один из приведенных ниже типов публикации:

Оригинальное исследование – завершённые научные работы, содержащие краткое изложение состояния рассматриваемого вопроса и постановку задачи, решаемой в статье; материалы и методы решения задачи и принятые допущения; результаты исследования; обсуждение полученных результатов и сопоставление их с ранее известными данными; выводы и

рекомендации. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принял участие каждый из авторов: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста; редактирование.

Обзор – развернутый анализ современного состояния актуальных проблем по материалам научной печати.

Новые методы – развернутое описание оригинальных методических подходов к диагностике и терапии; технических и программных средств.

Краткое сообщение – конспективное или реферативное изложение конкретных узкоспециальных вопросов, представляющих интерес для клиницистов-практиков и исследователей.

Случай из клинической практики – краткие сообщения о конкретных случаях из практики, представляющих интерес для широкого круга специалистов.

Научная дискуссия – материалы, освещающие различные точки зрения на ту или иную проблему.

Требования к оформлению текста

1. Первая страница должна содержать следующую информацию: заголовок, Ф.И.О. авторов, место работы авторов, резюме (краткое изложение) статьи, список из 3-8 ключевых слов, контактную информацию одного из авторов (телефон; e-mail). Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы (заключение). Желательно присылать также английскую версию заголовка статьи, резюме, ключевых слов.

2. Для выделения отдельных пунктов в тексте или графическом материале необходимо использовать только арабскую нумерацию. Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

3. В конце приводится список литературы, использованной при ее написании. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Список составляется в алфавитном порядке (сначала русскоязычные, затем – англоязычные издания). Ссылки на литературу в тексте указываются соответствующей цифрой в квадратных скобках. Не принятые к печати материалы и личные сообщения в списке литературы не приводятся.

4. Текст необходимо печатать на бумаге формата А4 с одной стороны, с полупрозрачным межстрочным интервалом. Поля текста следующие: верхнее – 4,3 см, нижнее – 6,4 см, левое – 2,7 см, правое – 4,3 см. Страницы должны быть целиком заполнены текстом и пронумерованы.

5. При наборе текста необходимо использовать программу Microsoft Word (не выше Word 2003), шрифт «Times New Roman». Размер шрифта для заголовков статей – 14, Ф.И.О. авторов – 12, резюме и ключевых слов – 10, текста – 12, подписей к рисункам и таблицам – 12 пунктов.

6. Таблицы, диаграммы, рисунки и другие иллюстрации должны быть размещены каждая на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. Номера иллюстраций должны соответствовать порядку размещения в тексте. Непосредственно под каждой иллюстрацией должна быть подпись, а также пояснения, раскрывающие смысл иллюстрации.

7. Таблицы, диаграммы должны быть представлены в формате Microsoft Excel без использования сканирования, без цветного фона. В названиях таблиц и рисунков не допускается использование аббревиатур, за исключением общепринятых сокращений.

8. Рисунки, фотографии представляются в файлах графических электронных форматов .jpeg, .jpg, .gif, .tiff, .png, .psd с разрешением, позволяющим масштабирование.

9. Все физические величины и единицы приводятся в SI, термины – согласно анатомической и гистологической номенклатуре, диагностика – по действующей Международной классификации болезней (МКБ-10), лекарственные препараты – по коммерческим названиям с указанием действующего вещества; тест-системы, реактивы, оборудование, приборы – с указанием названия, модели, производителя и страны изготовления.