

**Хорольский Вадим Александрович,**

канд. мед. наук, заведующий родильным отделением,

Перинатальный центр ГБУЗ ККБ №2;

**Читанова Тамара Вангелевна,**

студентка 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Киселева Анна Андреевна,**

студентка 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Карданова Сабина Анзоровна,**

студентка 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Егиев Иван Хачатурович,**

студент 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Демирчян Лидия Гарегиновна,**

студентка 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Чечелян Валерий Науриевич,**

студент 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Кадомицев Дмитрий Вадимович,**

студент 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»;

**Пасечникова Елизавета Александровна.**

студентка 6 курса, лечебный факультет,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»,

г. Краснодар, Россия

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ГЕПАРИНАМИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОФИЛИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ**

Проблема тактики ведения беременности у пациенток с подозрением на наследственные формы тромбофилии остаётся актуальной в современной медицинской

практике. Цель проекта: исследовать значения показателей гемостаза и величину корреляции в генезе осложнений тромбофилических состояний в акушерской практике, оценить эффективность применения низкомолекулярными фракционированными гепаринами по показателям гемостаза. Был проведен ретроспективный анализ 100 амбулаторных карт женщин в возрасте от 21 до 45 лет, страдающих тромбофилиями. Исследование проведено на базе Перинатального центра ККБ №2 г. Краснодар. Обследование на наличие тромбофилических полиморфизмов включало ПЦР-диагностику ТФ. В структуре репродуктивных потерь ведущее место занимает угроза прерывания беременности 35 случаев (35,0%), при этом 24 из них (68,6%) – в первом триместре. Наиболее частой является гетерозиготная форма мутации в PAI-1 в 66 (66,0%) случаев, следующая по частоте – гетерозиготная форма дефекта 455 G/A фибриногена 34 (34,7%), дефект MTR и полиморфизм Arg353Gln (10976 G/A) встречается в 32 (32,0%) и 26 (26,0%) случаях, соответственно. Все пациентки были обследованы гематологом при планировании настоящей беременности и в течение всего периода перед родами. В подавляющем большинстве случаев (94) 94% была назначена терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (эноксапарин натрия) в комплексе с поливитаминами, а так же группой препаратов железа (двух-, трех- валентного). На фоне проводимого лечения показатели Д-димера варьировали в пределах от  $0,25 \pm 1,8$  мкг/мл до  $9,2 \pm 1,8$  мкг/мл. Показатели АЧТВ, ПТВ, фибриногена соответствовали нормам. Выявлена корреляционная связь между показателями полиморфизмов генов системы гемостаза с различными осложнениями беременности в анамнезе, соответствующая общемировой практике. Применение низкомолекулярных фракционированных гепаринов на фоне тромбофилических состояний у беременных с осложнениями в анамнезе в комплексе с поливитаминами способствует своевременному нивелированию проблем гемостаза и донашиванию беременности.

**Ключевые слова:** тромбофилия, тромбофилические полиморфизмы, репродуктивные потери, низкомолекулярные гепарины, Д-димер.

**Vadim A. Khorolskiy,**

*Cand. Med. Sc., Head of the maternity department,  
Perinatal center of Regional Clinical Hospital № 2;*

**Tamara V. Chitanava,**

*Sixth-year student at Therapeutic Department,  
FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

**Anna A. Kiseleva,**

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

***Sabina A. Kardanova,***

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

***Ivan Kh. Egiev,***

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

***Lidia G. Demirchyan,***

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

***Valeri N. Chechelian,***

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

***Dmitrii V. Kadomtsev,***

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”;*

***Elisaveta A. Pasechnikova,***

*Sixth-year student at Therapeutic Department,*

*FSFEI of HE “Kuban State Medical University”,*

*Krasnodar, Russia*

## **THE EFFECTIVENESS OF THE LOW-MOLECULAR HEPARINS THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH THROMBOFILIA POLYMORPHISMS**

The problem of pregnancy management in patients with suspected hereditary forms of thrombophilia is actual in modern medical practice. Investigation of the values of hemostasis parameters and correlation in thrombophilia complications in obstetric practice, assessment of the effectiveness of using low-molecular fractionated heparins in terms of hemostasis parameters are the aim of this study. A retrospective analysis of 100 out-patient medical records among women aged 21 to 45 years with thrombophilia was conducted. Thrombophilia polymorphisms evaluation included PCR – diagnosis of TF. In the structure of reproductive losses, the leading role is played by threatened miscarriage which presented 35 cases (35.0%), most of them 24 (68.6%) in the first trimester. The most frequent phenomenon is the heterozygous mutation in PAI-1 (66.0%) of cases, the second one is defect 455 G / A of fibrinogen 34 (34.7%), the MTR defect and Arg353Gln

(10976 G / A) polymorphism occurs – 32 (32.0%) and 26 (26.0%) cases, respectively. All pregnant patients were examined by a hematologist before and during their planning pregnancy. In the overwhelming majority of cases (94), 94% of patients were prescribed low-molecular-weight heparin (LMWH) therapy (enoxaparin sodium) in combination with polyvitamins, and also with a group of iron preparations (two-, three-valent). During the treatment, the D-dimer values ranged from 0.25-1.8 µg/ml to 9.2±1.8 µg/ml. The parameters of APPT, PTV, and fibrinogen were in accordance with the norms. The correlation among the polymorphism indices of the hemostasis system genes with various pregnancy complications, accordance to the world practice, has been revealed. The use of low molecular weight fractionated heparins in combination with polyvitamins among pregnant with thrombophilia polymorphisms and pregnancy complications upregulate levelling of hemostasis problems.

**Key words:** thrombophilia, thrombophilia polymorphisms, reproductive losses, low molecular heparin, D-dimer.

Беременности свойственна гиперкоагуляция, повышение маркеров коагуляции происходит на 200%. В III триместре вдвое уменьшается скорость кровотока в венах нижних конечностей из-за неполной механической обструкции беременной маткой венозного оттока. Тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией при физиологической беременности предрасполагает к развитию репродуктивных осложнений. При выявлении у беременной генетических полиморфизмов генов гемостаза риск акушерских осложнений повышается в десятки раз. В настоящее время проведено огромное количество статистико-популяционных исследований системы гемостаза, накоплены данные и проведен анализ результатов многоцентровых исследований, позволяющий выделить наследственные тромбофилии (ТФ) в самостоятельную группу причин невынашивания беременности. Несмотря на развитие молекулярной генетики, проблема объема диагностических мероприятий и тактики ведения беременности у пациенток с подозрением на наследственные формы тромбофилии остается *актуальной* в современной медицинской практике. Однако согласно регламенту, не каждой пациентке проводят данный скрининг, что создает множество проблем в пред- и родовом периоде.

**Цель.** Исследовать значения показателей гемостаза и величину корреляции в генезе осложнений тромбофилических состояний в акушерской практике, оценить эффективность применения низкомолекулярными фракционированными гепаринами по показателям гемостаза.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе Перинатального центра ККБ№2 города Краснодара. Формирование выборочной совокупности осуществлялось случайным способом. Нами был проведен ретроспективный анализ 100 истории болезни из амбулаторных карт женщин в возрасте от 21 до 45 лет, страдающих тромбофилиями, при этом лишь 3 пациентки находились на первом триместре беременности (3,0%), 5 (5,0%) на втором триместре и 92 (92,0%) на третьем соответственно. В 99% пациентки родили здоровое потомство в срок. Среди обследованных было 34 (34%) женщин, настоящая беременность которых является первой, 34 (34%) имеющих 1 случай потери беременности, 7 (7,0%) беременных, имеющих 2 случая, 3 (3,0%) 3 и более, 19 (19,0%) женщин, предыдущая (ие) беременность (и) которых закончилась родами, а так же 1 случай внематочной беременности в анамнезе и два случая не прогрессирующей беременности. Неблагоприятные исходы беременности в анамнезе у обследованных пациенток были представлены антенатальной гибелью плода (АГП) – у 20 (30,3%) пациенток, самопроизвольным абортом – у 20 (30,3%) беременных, замершей беременностью – у 17 (25,8%), искусственным абортом – у 9 (13,6%). Из тяжёлых акушерских осложнений в анамнезе – у 5 (5,0%) пациенток была тяжёлая форма преэклампсии, у 2 (2,0%) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Так же отмечались: задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) – у 4 (4,0%), в 5 случаях мертворождение (5,0%). Для определения корреляционной связи тяжелых форм гестоза (преэклампсии) с дефектами системы гемостаза была проведена оценка по шкале Виттлингера и Goucke в модификации Г.М. Савельевой (1998). Обследование на наличие тромбофилических полиморфизмов включало ПЦР-диагностику ТФ: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:677C/T),

метионинсинтазы (MTR:2756G), метионинсинтазыредуктазы (MTRR: A66G), Лейден (FV: 1691 G/A), протромбина (FII: 20210 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: 675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (PGIIa 1a/1b Leu33Pro), фибриногена (FGB: 455 G/A), факторов свертывания (VII). Все пациентки были обследованы гематологом при планировании настоящей беременности и в течение всего периода перед родами. В подавляющем большинстве случаев (94) 94% была назначена терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (эноксапарин натрия) в комплексе с поливитаминами, а так же группой препаратов железа (двух-, трёх валентного). Показатели ОАК, Д-димер, антитромбин, данные коагулограммы, фибриноген исследовались каждые две недели. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 с определением медианы, квартилей и доверительного интервала.

**Результаты исследования.** По данным исследования выявлена структура осложнений текущей беременности у пациенток с наследственными тромбофилиями. Ведущее место занимает угроза прерывания беременности 35 случаев (35,0%), при этом 24 из них (68,6%) в первом триместре, 7 (20,0%) во втором триместре, 4 (11,4%) в сроках более 28 недель. Вторым по частоте осложнением явилась анемия, наблюдающаяся у 42 (42,0%) беременных в различных сроках гестации. Следующим по частоте осложнением явилось ЗВУР, наблюдавшееся в 7 (7,0%) случаев, 4 (4,0%) маловодие, 1 случай (1,0%) преэклампсия, 2 (2,0%) многоводие, также в одном случае наблюдались краевое отхождение пуповины и предлежание плаценты, при этом, в 11 случаев (11,0%) беременность и роды протекали без каких-либо осложнений. Таким образом, данных, доказывающих корреляционную связь возникновения преэклампсии с дефектами генов системы гемостаза не выявлено. Наследственная тромбофилия была установлена у 100% женщин, в анамнезе которых были отмечены репродуктивные потери. Исследование полиморфизмов генов выявило: у 11 (11,0%) беременных изолированную мутацию гена. Мультигенные мутации

были отмечены у 89 (89,0%) женщин. Среди них у 28 (31,5%) дефект 2 генов, 25 (28,1%) сочетание 3 мутаций, значительное количество – 27 (30,3%) 4 дефектов, сочетание 5 мутаций наблюдалось у 5 (5,6%) женщин, 6 и более наблюдалось у четырех пациенток (4,5%). При этом отношение мультигенной формы к изолированной составило 8:1 ( $p \leq 0,05$ ). Что касается распространенности различных форм ТФ, то наиболее частой является гетерозиготная форма мутации в PAI-1, которая встречается в (66) 66,0% случаев, следующая по частоте – гетерозиготная форма дефекта 455 G/A фибриногена 34 (34,7%), дефект MTR и полиморфизм Arg353Gln (10976 G/A) встречается в 32 (32,0%) и 26 (26,0%) случаях соответственно. Дефект C807T в гене интегрин альфа-2 GPIa и полиморфизм P1A1/A2 в гене GrIIIa встречается в 28 (28,0%) и 26 (26,0%) случаев соответственно, наиболее высокое количество патологических гомозигот мы наблюдали в дефекте PAI-1. Отношение частоты гетерозиготной формы к гомозиготной составило 2:1 ( $p \leq 0,001$ ). Гетерозиготная форма мутации гена MTHFR и MTRR встречалась лишь в 20 (20,0%) и 22 (22,0%) случаев соответственно. Гены, кодирующие II и V факторы свертывания, являлись нормальными гомозиготами у большинства исследуемых пациенток 85 (85,0%). На фоне проводимого лечения показатели Д-димера варьировали в пределах от  $0,25 \pm 1,8$  мкг/мл до  $9,2 \pm 1,8$  мкг/мл. Показатели АЧТВ, ПТВ, фибриногена соответствовали нормам,  $30,0 \pm 2,39$  сек;  $12,09 \pm 1,39$  сек;  $4,8 \pm 0,73$  г/л соответственно.

### ***Вывод.***

Выявлена корреляционная связь между показателями полиморфизмов генов системы гемостаза с различными осложнениями беременности в анамнезе, соответствующая общемировой практике. При этом применение низкомолекулярных фракционированных гепаринов на фоне тромбофилических состояний у беременных с осложнениями в анамнезе в комплексе с поливитаминами способствует своевременному нивелированию проблем гемостаза и донашиванию беременности.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамчик А.С., Панченко Д.И. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Краснодарском крае // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – №1. – С. 59-62.
2. Андреева М.Д. Клиническое значение определения маркеров тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – №2. – С. 13-17.
3. Арутюнян А.В., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Мирашвили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – Т. LIX, № 4. – С. 90-98.
4. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // *ПМ*. – 2012. – №9(65). – С. 24-31.
5. Бондарь Т.В., Муратова А.Ю. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2012. – №1. – С. 119-120.
6. Гурин А.Л. Тромбофилические состояния и беременность // *Журнал ГрГМУ*. – 2006. – №4 (16). – С. 148-150.
7. Волкова А.С., Круглова Е.А. Кузьмин А.А., Соколова Т.М., Кузьмина В.В. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога // *Медицина и образование в Сибири*. – 2014. – №3. – С. 79.
8. Лазаренко В.А., Хруслов М.В., Боева М.И., Жабин С.Н., Уханова И.Ю., Авагова С.А., Нерсесян Э.Л. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих на территории Курской области // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2014. – №2. – С. 46-49
9. Пюрбеева Е.Н., Зайнулина М.С., Зубжицкая Л.Б. Эффективность применения фраксипарина у беременных с врожденной тромбофилией и синдромом задержки внутриутробного развития плода // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2008. – №3. – С. 12-17.
10. Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost*. – 2008. – 6: P. 494-498.