

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 2

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК ЖУРНАЛА
посвящен материалам Первого российского
семинара «Здоровье женщины, тромбоз
и гемостаз» под эгидой Ассоциации
по изучению проблем тромбоза и гемостаза
(16-17 июня 2014 г.)**

ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ПРЕЭКЛАМПСИЙ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Журавлева Е.В.

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

Резюме. *Цель исследования* – оценка эффективности противотромботической профилактики повторных ПЭ у женщин с тромбофилией. *Материал и методы.* Проведено проспективное клиническое исследование с участием 66 пациенток с тромбофилией (генетической, приобретенной или сочетанной) и ПЭ в анамнезе: 35 – обратившиеся и, соответственно, находящиеся под нашим наблюдением с фертильного цикла (подгруппа Ia), и 31 – обратившиеся к нам уже будучи беременными (с 6 по 13 нед. гестации) – IIa подгруппа. Контрольную группу составили 50 женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом. *Терапия проводилась:* НМГ (эноксапарин), витамины группы В, антиоксиданты и микронизированный прогестерон. *Результаты исследования:* у пациенток, получавших терапию с фертильного цикла, течение беременности, акушерские и перинатальные исходы были лучше, чем в группе пациенток, терапия которым была начата во время беременности. *Заключение:* для предотвращения повторной ПЭ при последующей беременности необходимо начинать терапию с фертильного цикла, продолжая во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Терапия должна включать НМГ, витамины группы В, антиоксиданты и микронизированный прогестерон.

Ключевые слова: преэклампсия, противотромботическая профилактика, эноксапарин, тромбофилия.

Введение

В современном акушерстве социально значимой проблемой являются акушерские осложнения, которые приводят к прерыванию беременности, а также к повышению уровня перинатальной и материнской смертности [13]. Преэклампсия – это патологическое состояние, ассоциированное с беременностью, которое характеризуется гипертензией, протеинурией после 20 нед. гестационного срока, встречающееся примерно в 4% (от 1,5 до 10%) случаев всех беременностей и являющееся одной из ведущих причин материнской и фетальной заболеваемости и смертности [17]. ПЭ является важнейшей причиной перинатальной заболеваемости и смертности в мире [14,15,16]. Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз [3]. Считается, что ПЭ является причиной 75 000 материнских смертей во всем мире ежегодно [12]. Расширение и углубление знаний о возможностях современной профилактики ПЭ заслуживают пристального внимания.

В 80-90 гг. XX в. один за другим были открыты несколько генетических форм тромбофилии, включая мутацию FV Leiden, мутацию протромбина G20210A, полиморфизмы генов, контролирующих систему фибринолиза-PAI-1, 4G/5G, полиморфизмы тканевого активатора плазминогена t-PA I/D, фибриногена 455 A/G, фактора XII и т.д., и антифосфолипидный синдром (АФС) [7,8]. Стала изучаться роль гипергомоцистеинемии в развитии атеротромбоза и венозных тромбозов. Одновременно исследовалась роль генетической и приобретенной тромбофилии в этиопатогенезе не только тромботических, но и

Список сокращений

АГП – антенатальная гибель плода; АДФ – аденозиндифосфат; АКА – антикардиолипиновые антитела; АТ III – антитромбин III; АФА – антифосфолипидные антитела; АФС – антифосфолипидные антитела; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ВА – волчаночный антикоагулянт; МНО – международное нормализованное отношение; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ПЭ – преэклампсия; СЗВРП – синдром задержки внутриутробного развития плода; ТАТ – тромбин-антитромбиновые комплексы; ТЭГ – тромбозастиография; АРС – активированный протеин С; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

типично акушерских осложнений – преэклампсии, невынашивания беременности, синдрома задержки роста плода (СЗРП), антенатальной гибели плода (АГП), ПОНРП, определяющих перинатальную заболеваемость и смертность [5,10,11]. Согласно данным исследований, проведенных под руководством проф. А.Д. Макацария, а также данным мировой литературы, такие акушерские осложнения, как ПЭ, синдром потери плода в 70-77% случаев ассоциированы с мультигенными и сочетанными формами тромбофилии [1,2,6,9]. На сегодняшний день результаты мета-анализа позволяют выделить генетические и приобретенные формы тромбофилии в самостоятельную группу факторов риска основных акушерских осложнений (ПЭ, синдром потери плода, синдром задержки внутриутробного роста плода и пр.) [4]. В связи с этим перед научным миром встал вопрос поиска новых форм профилактики повторных осложнений беременности, в т.ч. и ПЭ. Ряд ученых (E. Rey, P. Gamen, G. Fait, A. Many, M.J. Kupfermink, J.C. Gris, B. Brenner) предпринимали такие попытки и получили весьма обнадеживающие результаты.

Цель нашей работы – оценка противотромботической профилактики повторных ПЭ у женщин с тромбофилией.

Материал и методы

Нами было обследовано 66 пациенток с тромбофилией (генетической, приобретенной или сочетанной) и ПЭ в анамнезе, вошедших в проспективную группу: 35 пациенток с ПЭ в анамнезе, обратившиеся и, соответственно, находящиеся под нашим наблюдением с фертильного цикла (подгруппа Ia), и 31 пациентка с ПЭ в анамнезе, обратившиеся к нам уже будучи беременными (с 6 по 13 нед. гестации) – IIa подгруппа. Пациентки подгруппы Ia были обследованы и консультированы до беременности, наблюдались в течение всего гестационного срока после родоразрешения. Пациентки подгруппы IIa были обследованы до беременности (в рамках ретроспективной группы), однако наблюдались лишь с момента их обращения к нам (уже будучи беременными, на сроках от 6 до 13 нед.). Контрольную группу составили 50 женщин с неослож-

ненным течением беременности, неотягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом. На рисунке 1 представлен акушерский анамнез пациенток проспективной группы.

Из данных диаграммы видно, что самой частой акушерской патологией данной группы пациенток являлись СЗРП и преждевременные роды – у 35 пациенток (53%), на втором месте по частоте – ПОНРП – у 19 пациенток (28,8%), антенатальная гибель плода была в анамнезе 6 пациенток, что составило 9%, тромбозы в послеродовом периоде встречались в анамнезе 5 пациенток (7,6%).

Вне зависимости от типа дефекта гемостаза, всем пациенткам в виде базисной терапии назначались противотромботические препараты (с фертильного цикла в группе Ia, с момента обращения в группе IIa). – ацетилсалициловая кислота 25-100 мг в зависимости от функции тромбоцитов, НМГ – эноксапарин в дозе 0,2-1,0 мл подкожно (с наступления беременности в группе Ia, с момента обращения в группе IIa). В рамках дополнительной терапии все пациентки проспективной группы принимали витамины группы В, фолиевую кислоту (не менее 4 мг в сут.) в качестве базисной терапии (у пациенток с гипегомоцистеинемией, обусловленной наличием мутации MTHFR), полиненасыщенные жирные кислоты (омега 3, омега 6). Перед назначением НМГ обязательно производилось УЗИ с целью уточнения маточной локализации плодного яйца и отсутствия участков отслойки хориона.

Также перед назначением эноксапарина, а затем через 10 дней и далее раз в месяц проводился контроль уровня маркеров тромбофилии ТАТ, Д-димера, измерялся уровень гомоцистеина в плазме, функция протеина С (парус-тест), уровень PAI-1, агрегационная активность тромбоцитов, что необходимо для выбора адекватной дозы препарата и контроля эффективности и безопасности применения препарата. У данной группы пациенток была выявлена прогестероновая недостаточность (возможная причина которой – циркуляция АФА), в связи с чем все они получали препараты микронизированного прогестерона (200-800 внутрь и вагинально) вплоть до 24 нед. беременности. При отсутствии кровяни-

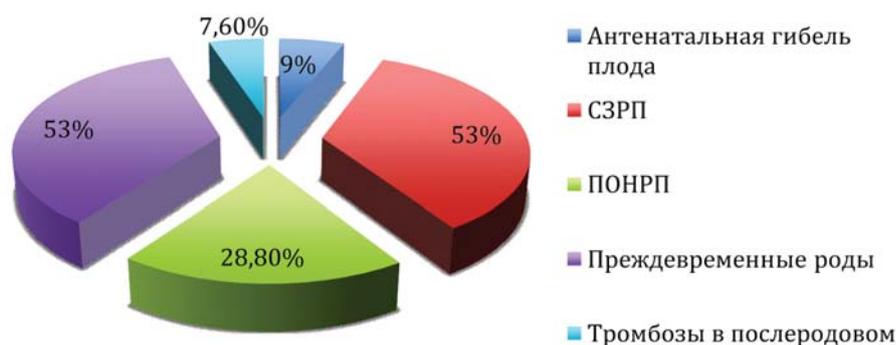


Рисунок 1. Акушерский анамнез пациенток проспективной группы.

Показатель	Проспективная группа (n=66)	Контрольная группа (n=50)
АЧТВ (сек.), среднее ± СО	27,3±3,1	27,1±0,5
Протромбиновое время (сек.), среднее ± СО	103±7,5	101±11,7
Тромбиновое время (сек.), среднее ± СО	18±1	17,1±2,3
Фибриноген (г/л), среднее ± СО	4±0,5	3,5±0,3
АТ III, среднее ± СО	112,5±20	114,8±20
г+к (сек.), среднее ± СО	19±3	21±0,5
та (мм), среднее ± СО	50±3,2	47,5±2,8
ИТП (у.е.), среднее ± СО	33±4	28±2
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1×10^3 М(%), среднее ± СО	51±5	38±2
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1×10^3 М(%), среднее ± СО	50±3	40±1,5
Резистентность к APC («Парус-тест»), n(%)	5 (7,6%)	1 (2%)
D-димер (мкг/мл), среднее ± СО	2,1±0,5	0,5±0,5

Таблица 1. Результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток проспективной группы (СО – стандартное отклонение).

тых выделений предпочтительно использовать препарат вагинально – быстрая абсорбция, первичное прохождение через эндометрий, сниженная концентрация в общем кровотоке и отсутствие системного действия на ранних сроках беременности. Что касается аспирина, то данный препарат назначался в зависимости от циркуляции АФА-кофакторов, полиморфизма тромбоцитарных рецепторов и агрегационной активности тромбоцитов в минидозах 75 мг в сут. И эноксапарин, и ацетилсалициловая кислота назначались в рамках базисной терапии, с фертильного цикла (при наличии высоких уровней маркеров тромбофилии), длительность и дозы препаратов корректировались в зависимости от степени риска тромботических осложнений.

НМГ применялись подкожно 1-2 раза в сут. в непрерывном режиме в течение всей беременности. За сутки до кесарева сечения препарат отменялся с целью профилактики геморрагических осложнений, а через 8 ч после операции терапия возобновлялась на 10 дней, при этом продолжительность терапии могла меняться в зависимости от состояния параметров системы гемостаза. Тесты, которые применялись при оценке гемостаза: АЧТВ, ТЭГ, протромбиновое время.

Показатель	Пациентки проспективной группы (n=66)
Д-димер	35 (53%)
ТАТ	38 (57,5%)
ВА (+)	10 (15,2%)
Гомоцистеин	11 (16,7%)
Анти-бета-2-GP-1	12 (18,2%)
Антипротромбиновые антитела	8 (12%)
Антитела к аннексину V	5 (7,6%)
АКА	25 (37,9%)
РАI-1	35 (53%)
Агрегационная активность	41 (62,1%)

Таблица 2. Структура тромбофилических нарушений у пациенток проспективной группы до терапии НМГ.

Результаты исследования

В таблице 1 представлены результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток проспективной группы.

Результаты исследования структуры тромбофилических нарушений до назначения НМГ у пациенток проспективной группы представлены в таблице 2.

Таким образом, в параметрах гемостазиограммы исследованных пациенток были следующие изменения: повышение Д-димера отмечалось более чем у половины пациенток (53%), повышение уровня комплекса ТАТ – у 57,5%, агрегационная активность тромбоцитов – у 62,1%, ВА выявлялся у 10 (15,2%) пациенток, повышение уровня РАI-1 в 53% случаев. Повышенной геморрагической наклонности не было выявлено ни у одной пациентки. У пяти пациенток, в анамнезе которых были тромбозы в послеродовом периоде, уровни данных маркеров были сравнительно выше, в связи с чем дозы НМГ назначались более высокие. Причем на данной терапии к III триместру уровни маркеров у пациенток проспективной группы были сопоставимы с таковыми у пациенток контрольной

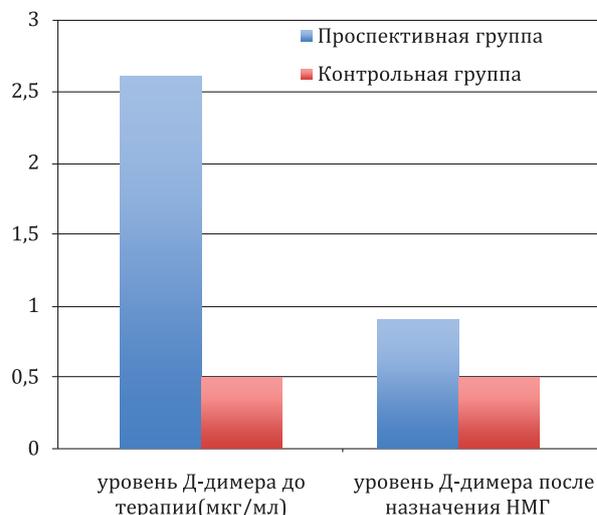


Рисунок 2. Динамика уровня Д-димера после назначения НМГ (на 10-й день).

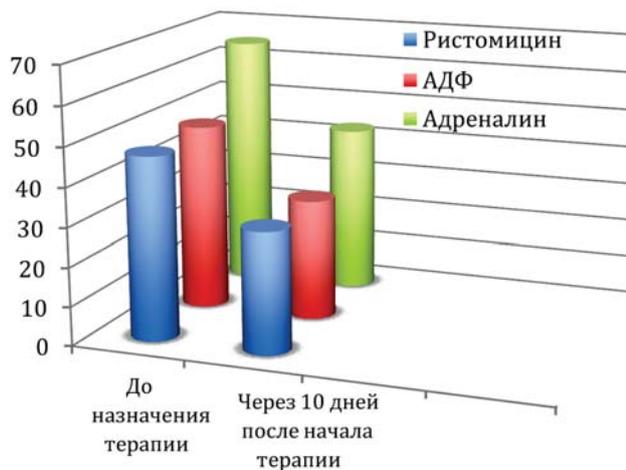


Рисунок 3. Динамика агрегационной активности тромбоцитов после назначения терапии (на 10-й день).

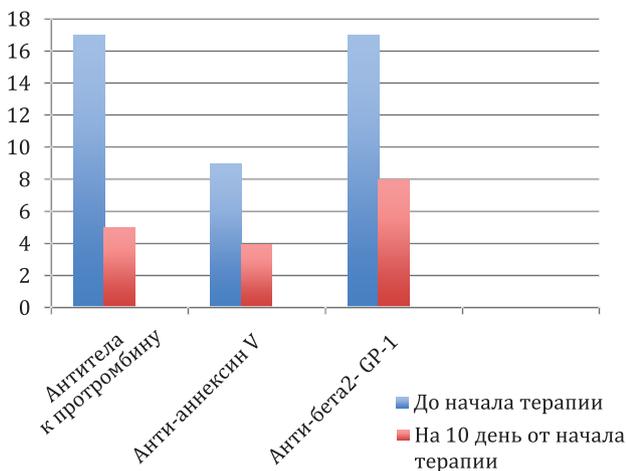


Рисунок 4. Динамика снижения уровня АФА-кофакторов у пациенток проспективной группы на фоне терапии.

группы. Рассмотрим эту динамику на примере Д-димера (см. рис. 2), а также агрегационной активности тромбоцитов (см. рис. 3).

Также после назначения НМГ отмечалось и снижение уровней АФА-кофакторов, уровней антител к протромбину, аннексину V, бета-2GP-1 (см. рис. 4). Такова была динамика и в отношении гомоцистеина.

Помимо мониторинга лабораторных данных, пациенткам проспективной группы проводился контроль эффективности терапии и клинко-функциональными методами. Например, для оценки состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока на сроке 30-32, 34-36 и 38 нед. проводилось УЗИ с доплерометрией.

В результате течение и исходы беременностей у пациенток данной группы были следующими (см. табл. 3): СЗВРП наблюдалось у 7 пациенток из группы, у 2 пациенток из подгруппы Ia и 5 – IIa подгруппы. Угроза прерывания беременности в проспективной группе пациенток была у 6 (9,1%): 1 (2,9%) и 6 (16,1%) в подгруппах Ia и IIa, соответственно. Досрочного родоразрешения в Ia подгруппе не было ни у одной пациентки, в подгруппе IIa – у 2 (6,5%), в контрольной группе также не было ни у одной пациентки. Экстренного кесарева сечения не производилось ни у одной пациентки: ни проспективной группы, ни группы контроля. Гестоз легкой степени имел место у пациенток Ia, IIa и контрольной групп – 1 (2,9%); 6 (16,1%) и 5 (10%) соответственно. Распределение данных по гестозу средней степени тяжести: 0; 2 (6,5%); 0 соответственно. ПЭ средней и тяжелой степеней удалось предотвратить, тогда как ПЭ легкой степени имела место лишь у двух пациенток IIa группы, ни в Ia подгруппе, ни в контрольной группе случаев ПЭ не было.

Таким образом, число акушерских осложнений значительно выше в подгруппе пациенток, наблюде-

Показатель	Проспективная группа			Контрольная группа (n=50)
	Подгруппа Ia (n=35)	Подгруппа IIa (n=31)	Всего (n=66)	
Нарушение маточно-плацентарного кровотока IA	1 (2,9%)	4 (13%)	5 (7,6%)	1 (2%)
СЗВРП	2 (5,7%)	5 (16,1%)	7 (10,6%)	2 (4%)
Гестоз, n (%)	1 (2,9%)	6 (16,1%)	7 (10,6%)	5 (10%)
- легкой степени тяжести	1 (2,9%)	4 (13%)	5 (7,6%)	5 (10%)
- средней степени тяжести	0	2 (6,5%)	2 (3%)	0
ПЭ	0	2 (6,5%)	2 (3%)	0
- легкой степени тяжести	0	2 (6,5%)	2 (3%)	0
- средней степени тяжести	0	0	0	0
- тяжелой степени	0	0	0	0
Угроза прерывания беременности, n (%)	1 (2,9%)	5 (16,1%)	6 (9,1%)	5 (10%)
Досрочное родоразрешение, n (%)	0	2 (6,5%)	2 (3%)	0
Кесарево сечение, n (%)	35 (100%)	31 (100%)	66 (100%)	12 (24%)
Экстренное кесарево сечение в связи с критическим состоянием матери/плода, n (%)	0	0	0	0

Таблица 3. Структура осложнений течения и исходов беременностей у пациенток проспективной группы.

Показатель	Перспективная группа			Контрольная группа (n=50)
	Подгруппа Ia, n=35	Подгруппа IIa, n=31	Всего, n=66	
Аntenатальная гибель плода, n (%)	0	0	0	0
Рождение живого ребенка, n, (%)	35 (100%)	31 (100%)	66 (100%)	50 (100%)
Масса при рождении (г), среднее ± СО	3250(±250)	3250(±250)	3250(±250)	3350(±505,5)
8-9 баллов	29 (83%)	20 (65,5%)	49(75%)	38 (76%)
7-8 баллов	6 (17%)	11 (34,5%)	17(25%)	12 (24%)
6 и менее баллов	0	0	0	0
Необходимость в переводе в специализированный стационар для выхаживания новорожденных, n(%)	0	0	0	0

Таблица 4. Перинатальные исходы у пациенток проспективной и контрольной групп (СО – стандартное отклонение).

ние которых началось уже в период беременности, а не с фертильного цикла (как в подгруппе Ia).

Все пациентки были разрешены путем операции кесарева сечения. В контрольной группе лишь 12 (24%) были разрешены путем операции кесарева сечения, в большинстве своем в плановом порядке: из-за наличия миопии высокой степени, рубца на матке после операции кесарева сечения, тазового предлежания плода.

Родилось 66 живых детей, средняя масса которых составила 3250±250 г, рост – 51±2 см, оценка по шкале Апгар: 75% – 8-9 баллов и 25% – 7-8 баллов. Ранний неонатальный период проходил без особенностей.

Что касается дальнейшего наблюдения и терапии пациенток проспективной группы: за сутки до операции препараты НМГ отменялись, возобновляли терапию через 8 ч после операции. Причем дозы НМГ варьировали в зависимости от наличия тромботического анамнеза пациенток: при отягощенном анамнезе пациентки получали препараты в дозе 0,6-0,9 мл, при неотягощенном – 0,3 мл. Через месяц осуществлялся переход на варфарин, продолжительность терапии составляла 6 мес. (целевые показатели МНО 2,0-3,0).

Все пациентки наблюдались в раннем и позднем послеродовом периоде, проводился анализ клинических симптомов и контроль молекулярных маркеров тромбофилии. К 8-10-м сут. после операции значения последних снижались, так же как и показатели внутрисосудистого свертывания. Тромбогеморрагических осложнений (послеродового кровотечения, гематомы, субинволюции матки) не выявлено ни у одной из пациенток, не было выявлено разницы и в объеме кровопотери между пациентками проспективной и контрольной групп, так же как и в необходимости гемотрансфузии, что говорит о безопасности приме-

нения НМГ во время беременности и в послеродовом периоде.

Из приведенных выше данных (см. табл. 4) становится очевидным, что раннее начало терапии НМГ у пациенток проспективной группы позволило достигнуть перинатальных исходов статистически сравнимых с таковыми в контрольной группе. У всех пациенток имели место неосложненное течение беременности и благоприятные перинатальные исходы. Таким образом, можно заключить, что для оптимизации ведения следующей беременности и возможности своевременного начала адекватной профилактической терапии всем пациенткам с ПЭ в анамнезе необходимо проводить исследование системы гемостаза на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилий.

Выводы

1. Всех пациенток с ПЭ в анамнезе необходимо обследовать на наличие тромбофилии (приобретенной и генетической).
2. Выявление тромбофилии (приобретенной, генетической или сочетанной) у пациенток с ПЭ в анамнезе дает возможность патогенетически обосновать эффективную профилактику этого осложнения при последующей беременности.
3. Для предотвращения повторной ПЭ при последующей беременности необходимо начинать терапию с фертильного цикла, продолжая во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Терапия должна включать НМГ, витамины группы В, антиоксиданты и микронизированный прогестерон.
4. Отмена НМГ за 24 ч до планируемой операции кесарева сечения и возобновление его применения через 8 ч после операции позволили в 100% случаев избежать геморрагических и тромботических осложнений.

Литература:

1. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Дис. ... докт. мед. наук. М. 2007; 396 с.
2. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дис. ... докт. мед. наук. М. 2004; 251 с.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбоз и тромбоземболии в акушерско-гинекологической практике. 2007; 151 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М., Акиншина С.В., Баймурадова С.М. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. М. 2011; 1056 с.
5. Alfirevic Z., Roberts D. et al. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A

- systematic review. *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 2002; 101 (1): 6-14.
- Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z. et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb. Haemost.* 2000 May; 83 (5): 693-7.
 - Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002. Apr; 46 (4): 1019-27.55.
 - Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Dossenbach M. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss.

References:

- Baimuradova S.M. *Patogenez, printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii sindroma poteri ploda, obuslovlennogo priobretennymi i geneticheskimi defektami gemostaza. Dis. ... dokt. med. nauk.* Doct. Diss. (Pathogenesis, principles of diagnosis, prevention and treatment of the syndrome of fetal loss due to genetic defects and acquired hemostasis). Dr. diss. Moscow. 2007; 396 s.
- Bitsadze V.O. *Patogenez, printsipy diagnostiki i profilaktiki oslozhnenii beremennosti, obuslovlennykh trombofiliei. Dis. ... dokt. med. nauk.* Doct. Diss. (Pathogenesis, principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, due to thrombophilia). Dr. diss. Moscow. 2004; 251 s.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetric practice [*Tromboz i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoi praktike*]. 2007; 151 s.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Smirnova L.M., Akin'shina S.V., Baimuradova S.M. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. Guidance for doctors [*Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike*].

- Clin. Chem.* 2003 Jul; 49 (7): 1081-6.
- Gris J.C., Mercier E., Quéré I. et al. Low-molecular-weight heparin versus lowdose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004 May 15; 103 (10): 3695-9.
- Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
- Kupfermanc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
- Lyll Fiona, Belfort Michael, editors. *Preeclampsia. Etiology and clinical practice.* Cambridge, UK. 2007.
- Main E.K. Maternal mortality: new strategies

Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow. 2011; 1056 s.

- Alfirevic Z., Roberts D. et al. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 2002; 101 (1): 6-14.
- Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z. et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb. Haemost.* 2000 May; 83 (5): 693-7.
- Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002. Apr; 46 (4): 1019-27.55.
- Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Dossenbach M. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin. Chem.* 2003 Jul; 49 (7): 1081-6.
- Gris J.C., Mercier E., Quéré I. et al. Low-molecular-weight heparin versus lowdose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004 May 15; 103 (10): 3695-9.

- for measurement and prevention. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010 Dec; 22 (6): 511-6.
- National Institute for Clinical Excellence. *Why Women die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom, 1997-1999.* London. 2001.
- Pandey M., Mantel G.D., Moodley J. Audit of severe acute morbidity in hypertensive pregnancies in a developing country. *J. Obstet. Gynecol.* 2004; 24: 387-391.
- Saving Mothers. *Third Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in South Africa 2002-2004.* Department of Health, Pretoria.
- Villar J., Abalos E., Nardin J.M., Meriardi M., Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (6): 607-15.

- Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
- Kupfermanc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
- Lyll Fiona, Belfort Michael, editors. *Preeclampsia. Etiology and clinical practice.* Cambridge, UK. 2007.
- Main E.K. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010 Dec; 22 (6): 511-6.
- National Institute for Clinical Excellence. *Why Women die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom, 1997-1999.* London. 2001.
- Pandey M., Mantel G.D., Moodley J. Audit of severe acute morbidity in hypertensive pregnancies in a developing country. *J. Obstet. Gynecol.* 2004; 24: 387-391.
- Saving Mothers. *Third Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in South Africa 2002-2004.* Department of Health, Pretoria.
- Villar J., Abalos E., Nardin J.M., Meriardi M., Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (6): 607-15.

ANTITHROMBOTIC PROPHYLAXIS REPEATED PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA

Zhuravleva E.V.

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

Abstract. *Objective.* To evaluate the efficiency of antithrombotic therapy to prevent repeated preeclampsia in patients with thrombophilia. *Subject and methods.* A prospective clinical study was conducted 66 patients with thrombophilia (genetic, acquired or concomitant) and with history of preeclampsia: 35 patients addressed and were followed since fertile cycle (subgroup Ia) and 31 patients addressed during pregnancy and were followed since 6-13 weeks of gestation – IIa subgroup. Control group – 50 patients without both obstetrics and gynecology and thrombotic complications in history. Therapy included LMWG (klexan), B vitamins, antioxidants and micronized progesterone. *Results.* The all period of pregnancy, obstetric and perinatal outcomes were better in patients receiving therapy since fertile cycle compared with group of patients whose therapy was initiated during pregnancy. *Conclusion.* To prevent re-PE at a subsequent pregnancy, the therapy should be start since fertile cycle, continuing during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Therapy should include LMWH, B vitamins, antioxidants and micronized progesterone.

Key words: preeclampsia, antithrombotic therapy, LMWG, thrombophilia.