

Антитромботическая терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы)

А.В. Якимова, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова

Адрес для переписки: Анна Валентиновна Якимова, yakimova@hotmail.com

Представлен обзор исследований, посвященных проведению анти тромботической терапии у беременных с нарушением функций плаценты (плацентарной недостаточностью). В большинстве исследований, опубликованных в последние 20 лет, изучалось применение низкомолекулярных гепаринов, ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола. Приводятся убедительные данные о преимуществах использования низкомолекулярного гепарина второго поколения бемипарина при антифосфолипидном синдроме по сравнению с аспирином во время беременности. Применение во время беременности бемипарина у женщин с тромбофилией является безопасным и эффективным методом, обеспечивающим высокую частоту живорождений при отсутствии каких-либо материнских и фетальных осложнений.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, анти тромботическая терапия, дипиридамол, аспирин, низкомолекулярный гепарин, бемипарин

Плацентарная недостаточность является одной из основных причин заболеваемости новорожденных, а также нарушений физического и психического развития детей на первом году жизни. Частота установления диагноза плацентарной недостаточности составляет 20–45%, достигая в группах риска 46–77%, и не имеет тенденции к снижению [1].

Недостаточность функции плаценты включена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра как основной диагноз патологического состояния плода и новорожденного. Плацентар-

опосредованные осложнения беременности, включая преэклампсию, задержку внутриутробного развития плода, рецидивирующие потери беременности, возникают более чем в 5% случаев и вносят значительный вклад в повышение перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3]. Так, по наблюдению F.J. Korteweg и соавт., 64,9% антенатальных смертей на сроке гестации > 20 недель были связаны с патологией плаценты [4].

Указанные осложнения в некоторой степени вызваны плацентарной недостаточностью, которая в свою очередь может развиваться вследствие избыточной активации

процессов коагуляции и соответственно тромбообразования [5]. Человеческая плацента имеет гемохориальный тип строения, то есть материнская кровь в интервиллезном пространстве входит в прямой контакт с ворсинами трофобласта, содержащими эмбриональные капилляры. Соответственно тромбоз капилляров ворсин плаценты имеет значение для функционирования плацентарного барьера и может быть причиной нарушения его проницаемости [6]. В этой связи при плацентарной недостаточности было предложено применять препараты, препятствующие избыточному тромбообразованию. Лечение плацентарной недостаточности эффективно лишь на ранних стадиях [7]. При наличии выраженных патологических изменений в плаценте, которые, как правило, сопутствуют задержке внутриутробного развития плода, лечебные мероприятия не так эффективны. Проведение интенсивной терапии преследует цель лишь пролонгировать беременность до оптимального для родоразрешения срока в интересах плода. Рождение плода с экстремально низкой массой тела нежелательно, поскольку значительно ухудшает постнатальный прогноз. Концепция доказательной медицины предполагает использование результатов клинических исследований для выбора метода лечения пациента. Такой подход позволяет снизить риск врачебных ошибок,

оптимизировать расходы на лечение, сохраняя его эффективность. Венозный тромбоз эмболизм считается одной из главных непосредственных причин материнской смертности даже в развитых странах [8]. Формирующаяся с конца первого – начала второго триместра физиологическая гиперкоагуляция в сочетании со снижением естественного антикоагулянтного потенциала крови и фибринолитической активности создает предпосылки для развития тромбозов различной локализации. Риск развития тромбозов определяется неблагоприятными анамнестическими данными, соматическими факторами и акушерско-гинекологическими осложнениями [9]. Некоторые авторы говорят о состоянии тромботической готовности, которое включает лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза, в том числе нарушение фетоплацентарного кровотока, гипотрофию плода, нарушение сроков миграции или частичную отслойку плаценты и др. [10]. Основными принципами противотромботической терапии в акушерстве являются ее эффективность и безопасность для матери и плода. Это в свою очередь требует знаний патогенеза различных акушерских осложнений и основ фармакотерапии препаратами противотромботического ряда [11].

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить исследования, посвященные анти тромботической терапии у беременных с нарушением функций плаценты (плацентарной недостаточностью). В большинстве исследований, опубликованных за последние 20 лет, изучалось применение низкомолекулярных гепаринов, ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола.

Низкомолекулярные гепарины (средняя молекулярная масса 4000–7000 Да) – это высокоэффективные анти тромботические и слабые противосвертывающие средства прямого действия, которые компенсируют процессы гиперкоагуляции.

Низкомолекулярные гепарины мало влияют на первичный гемостаз, агрегацию и агрегацию тромбоцитов, обладают минимальным геморрагическим эффектом и способностью нейтрализовать лишь фактор Ха, не изменяя при этом активности тромбина. В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, гепарины практически не влияют на время кровотечения, время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время.

На сегодняшний момент разрешены к использованию и наиболее часто применяются в акушерской практике низкомолекулярные гепарины первого (надропарин кальция, далтепарин, эноксапарин) и второго (бемипарин натрия) поколения. В соответствии с конкретной клинико-гемостазиологической ситуацией назначаются профилактические или лечебные дозы нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов. Бемипарин натрия получают путем щелочной деполимеризации нефракционированного гепарина, экстрагируемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Благодаря самой низкой среди низкомолекулярных гепаринов средней молекулярной массе 3600 Да, однородности молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6000 Да, и самому продолжительному периоду полувыведения (5,3 часа) бемипарин относят к низкомолекулярным гепаринам второго поколения [12]. Поскольку для ингибирования тромбина (анти-Па-факторная активность) требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, этот препарат демонстрирует самое высокое соотношение анти-Ха/Па-факторных активностей – 8:1.

Дипиридамола – антиагрегант, ангиопротектор, иммуномодулятор. Оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов. Дипиридамола увеличивает содержание аденозина (нарушая его обратный захват), воздействуя на рецепторы внешних клеточных мембран. Аденозин в свою очередь активирует

аденилатциклазу в тромбоцитах, увеличивая тем самым уровень циклического аденозинмонофосфата. Это приводит к подавлению фосфодиэстеразы циклического гуанозинмонофосфата, что потенцирует вазодилатирующие и анти тромботические эффекты монооксида азота. Дипиридамола является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона альфа и гамма лейкоцитами крови *in vitro*.

Ацетилсалициловая кислота селективно и необратимо инактивирует (ацетилирует) циклооксигеназу, катализирующую первый этап биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. В невысоких дозах аспирин влияет преимущественно на первую изоформу циклооксигеназы. В результате в циркулирующих в крови тромбоцитах прекращается образование тромбоксана А₂, оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие. Образование тромбоксана А₂ прекращается на весь период жизни тромбоцитов (семь – десять суток).

По данным ряда исследований, задержка внутриутробного развития плода сопровождается активацией тромбоцитов. При задержке внутриутробного развития плода на фоне нормального артериального давления эта активация возникает лишь на уровне маточно-плацентарного кровообращения, на фоне артериальной гипертензии – на уровне периферического кровообращения, что приводит к снижению количества тромбоцитов. Высвобождение вазоактивных аминов из активированных тромбоцитов в периферической циркуляции может быть причиной клинического синдрома преэклампсии [13]. Данное наблюдение подтверждает необходимость терапии, направленной на нормализацию функции тромбоцитов при задержке внутриутробного развития плода.

В контролируемом нерандомизированном исследовании 24 повторнородящие женщины, име-

ющие в анамнезе по крайней мере две беременности, осложнившиеся задержкой внутриутробного развития плода, получали от 1 до 1,6 мг/кг аспирина и 225 мг дипиридамола ежедневно с 16-й по 34-ю неделю гестации. Оценивалось соответствие массы новорожденного гестационному возрасту. Результаты исследуемой группы сравнивали с показателями в группе беременных с аналогичным анамнезом, которые не принимали аспирин и дипиридапол. Частота задержки внутриутробного развития плода была выше в группе сравнения – 61% по сравнению с 13% случаев в основной группе. Кроме того, в основной группе не было зарегистрировано тяжелых форм задержки внутриутробного развития плода, в то время как в группе сравнения в 27% случаев была отмечена задержка внутриутробного развития плода третьей степени. Лечение подавляло активность тромбоцитарной циклооксигеназы до уровня 5–10% от исходного, но не влияло на синтез простаглицлина. Авторы пришли к выводу о возможности профилактики плацентарной недостаточности вышеуказанным способом при высоком риске задержки внутриутробного развития плода [14].

Количественная сфигмометрия была использована для оценки эффекта от внутривенного введения 30 мг дипиридамола десяти женщинам на 31–38-й неделе беременности. Нарушения плацентарного кровотока выявлено не было, но имела место задержка внутриутробного развития плода. Умеренное снижение среднего артериального давления происходило в течение короткого периода времени за счет увеличения частоты сердечных сокращений, ударного объема и сердечного выброса. Значимо снизилось общее периферическое сопротивление, что, по мнению авторов, обусловило увеличение маточной перфузии [15].

Немецкие и австрийские ученые опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования по изучению эффективности применения низкомоле-

кулярного гепарина далтепарина натрия до 24-й недели гестации для профилактики необъяснимой привычной потери беременности. Эффективность оценивалась по трем показателям: прогрессирующая беременность сроком свыше 24 недель, живорождение и осложнения беременности. В исследовании участвовали 449 женщин на пятой – восьмой неделе беременности, пациентки основной группы получали поливитамины и 5000 МЕ далтепарина натрия, в группе сравнения – только поливитамины. Статистически значимых различий между группами не было: беременность продолжалась свыше 24 недель у 86,8% пациенток основной группы и 87,9% группы сравнения, частота живорождения составила 86 и 86,7% соответственно. У девяти пациенток беременность осложнилась преэклампсией или HELLP-синдромом, из них три пациентки получали низкомолекулярные гепарины. Задержку внутриутробного развития плода наблюдали у 11 женщин, из них пять получали низкомолекулярные гепарины. Антенатально погиб один плод у пациентки, получавшей далтепарин натрия. Авторы не рекомендовали назначение далтепарина натрия с целью предотвращения потери плода [16].

Производство бемипарина было начато в Испании в 1998 г. В настоящее время препарат доступен более чем в 50 странах, за это время его получили около 13 млн пациентов. Бемипарин (Цибор, «Берлин-Хеми/А. Менарини») в России зарегистрирован для профилактики тромбоэмболии. Цибор 2500 МЕ назначается при умеренной степени риска венозной тромбоэмболии, а Цибор 3500 МЕ – при высокой степени риска.

J.F. Вој сообщает об успешном использовании бемипарина у 50 беременных при минимальных побочных эффектах [17].

Т.А. Федорова приводит убедительные данные о преимуществах использования бемипарина при антифосфолипидном синдроме по сравнению с аспирином во время беременности [18].

Пилотное исследование бемипарина было посвящено использованию препарата в профилактике привычного невынашивания, ассоциированного с антифосфолипидным синдромом. Сравнивалась частота живорождений у женщин с привычным невынашиванием, вызванным антифосфолипидным синдромом, на фоне монотерапии низкомолекулярным гепарином или низкодозированным аспирином (первичная конечная точка). Вторичными конечными точками были акушерские осложнения, фетальные и материнские неблагоприятные события в обеих группах лечения. Использование у пациенток с плацентарной недостаточностью, обусловленной антифосфолипидным синдромом, низкомолекулярного гепарина второго поколения (бемипарина) повышало частоту живорождений по сравнению с таковой в случае применения низкодозированного аспирина (86,25 и 72,13% соответственно). Проведенное исследование – одна из первых опубликованных работ по изучению эффективности и безопасности бемипарина, назначаемого с момента верификации беременности до 36-й недели гестации. При этом частота живорождений у женщин с плацентарной недостаточностью, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, превысила 86%. Значимые неблагоприятные события, связанные с терапией, отсутствовали в обеих группах.

Это согласуется с результатами рандомизированного клинического исследования, проведенного А. Carla и соавт. с целью сравнения частоты живорождений у женщин с плацентарной недостаточностью и аутоиммунными или коагуляционными нарушениями, получавших гепарин + аспирин или монотерапию аспирином [19]. Средний вес новорожденных был выше в группе бемипарина. Таким образом, применение во время беременности низкомолекулярного гепарина второго поколения (бемипарина) вместо низкодозированного аспирина с целью профилактики плацентарной недостаточности у женщин с антифосфолипидным синдромом было при-

зано безопасным и эффективным методом, обеспечивающим высокую частоту живорождений при отсутствии каких-либо материнских и фетальных осложнений.

Аналогичное исследование по применению бемипарина у беременных с тромбофилией провели испанские ученые J. Villa и соавт. [20]. Авторы пришли к выводу о безопасности и эффективности терапии тромбофилических состояний у беременных низкомолекулярным гепарином бемипарином.

Первые работы по бемипарину свидетельствуют о возможности назначения препарата с целью профилактики тромботических осложнений у женщин с плацентарной недостаточностью и антифосфолипидным синдромом. Вместе с тем требуются дальнейшие исследования, а также накопление клинического опыта по использованию бемипарина в акушерско-гинекологической практике у пациенток с тромбофилическими состояниями [18].

Не так много было проведено исследований эффективности и безопасности аспирина и низкомолекулярного гепарина у женщин с привычным невынашиванием без наследственной тромбофилии. Согласно метаанализу 2014 г., аспирин и низкомолекулярный гепарин не способствуют повышению частоты живорождения независимо от того, какой препарат оценивали. Отношение рисков (ОР) рождения живого ребенка у женщин, которые получали аспирин (сравнение с плацебо), составило 0,94 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,11, $n = 256$). ОР у женщин, принимавших низкомолекулярный гепарин (сравнение с аспирином), равня-

лось 1,08 (95% ДИ 0,93–1,26, $n = 239$). ОР у женщин, получавших низкомолекулярный гепарин и аспирин (сравнение с отсутствием лечения), составило 1,01 (95% ДИ 0,87–1,16, $n = 322$). Частота преждевременных родов, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода не отличалась. Было отмечено, что лечение низкомолекулярным гепарином в сочетании с аспирином повышает риск кровотечения [21].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению плацентарной дисфункции антитромботическими препаратами, был опубликован в 2013 г. [22]. Исследования, посвященные привычному невынашиванию беременности, в обзор не вошли. Было проведено сравнение эффективности дородовой антитромботической терапии (в виде монотерапии дипиридамолом либо сочетания низкомолекулярного гепарина и дипиридамола, низкомолекулярного гепарина и аспирина) с плацебо или отсутствием лечения в антенатальном периоде. Лечение проводилось с целью улучшения перинатальных исходов при плацентарной дисфункции. Статистически значимо снизился риск перинатальной смертности – ОР по результатам шести исследований равнялось 0,40 (95% ДИ 0,20–0,78). ОР преждевременных родов до 34 недель (три исследования) составило 0,46 (95% ДИ 0,29–0,73). ОР рождения детей с массой менее 10-го перцентиля для данного срока гестации (семь исследований, 710 младенцев) составило 0,41 (95% ДИ 0,27–0,61). Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности является трудной задачей из-за возмож-

ных осложнений как для матери, так и для плода [23]. В 2012 г. Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians) выпустила новые научные рекомендации по антитромботической терапии и профилактике тромбозов, подготовленные в соответствии с принципами доказательной медицины. Так, пациенткам с выраженным синдромом гиперстимуляции яичников, прибегающим к вспомогательным репродуктивным технологиям, предлагается проводить тромбопрофилактику низкомолекулярным гепарином в течение трех месяцев (2С) [24].

И.В. Лыдина [25] приводит данные о значительном (в 6,4 раза) увеличении числа случаев наступления беременности при включении бемипарина в протокол ЭКО.

Последние научные руководства рекомендуют преимущественное использование низкомолекулярного гепарина для антитромботической профилактики и терапии по сравнению с нефракционированными гепаринами и антагонистами витамина К. В инструкциях по применению гепаринов разных поколений до сих пор отсутствуют четко сформулированные показания и противопоказания для акушерской практики. В то же время развивающаяся во время беременности физиологическая гиперкоагуляция, зачастую сочетающаяся с дополнительными акушерскими и не акушерскими факторами риска развития тромбозов, диктует во многих случаях необходимость проведения профилактики и терапии потенциальных или реализующихся тромботических осложнений. ❧

Литература

1. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родительско-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 5–9.
2. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update // *Br. J. Haematol*. 2015. Vol. 168. № 5. P. 619–638.
3. Козак Ю.В., Киселева Т.В., Макаров К.Ю., Ким В.Л. Оценка эффективности лечения пиелонефрита у беременных с использованием УФО крови // *Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание*. 2014. № 6. www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1620.
4. Korteweg F.J., Erwich J.J., Holm J.P. et al. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death // *Obstet. Gynecol*. 2009. Vol. 114. № 4. P. 809–817.
5. Cox P., Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2009. Vol. 23. № 6. P. 751–764.
6. Якимова А.В. Клинические и структурные особенности системы «мать-плацента-плод» при туберкулезе легких

- (клинико-морфологическое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2010.
7. Мурашко Л.Е., Бадоева Ф.С., Асымбекова Г.У., Павлович С.В. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 1996. № 4. С. 43–45.
 8. De Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal death in the United Kingdom // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 182. № 4. P. 760–766.
 9. Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике // Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 101–106.
 10. Момот А.П., Тараненко И.А. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека // Тезисы всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М., 2013. С. 246–247.
 11. Кирющенко П.А., Ковалев М.В., Тамбовцева М.А. Эволюция использования гепарина в акушерской практике // Акушерство и гинекология. 2013. № 6. С. 85–90.
 12. Богачев В.Ю. Бемипарин (Цибор) – низкомолекулярный гепарин нового поколения // Consilium Medicum. Хирургия. 2011. № 1. С. 22–25.
 13. Norris L.A., Sheppard B.L., Burke G., Bonnar J. Platelet activation in normotensive and hypertensive pregnancies complicated by intrauterine growth retardation // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1994. Vol. 101. № 3. P. 209–214.
 14. Wallenburg H.C., Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole // Am. J. Obstet. Gynecol. 1987. Vol. 157. № 5. P. 1230–1235.
 15. Lauckner W., Schwarz R., Retzke U. Cardiovascular action of dipyridamole in advanced pregnancy // Zentralbl. Gynakol. 1981. Vol. 103. № 4. P. 220–227.
 16. Schleussner E., Kamin G., Seliger G. et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme // Ann. Intern. Med. 2015. Vol. 162. № 9. P. 601–609.
 17. Fontcuberta Boj J. New frontiers with bemiparin // Drugs. 2010. Vol. 70. Suppl. 2. P. 43–47.
 18. Федорова Т.А. Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности, обусловленном антифосфолипидным синдромом // Медицинский совет. 2012. № 4. С. 2–7.
 19. Laskin C.A., Spitzer K.A., Clark C.A. et al. Low molecular weight heparin and aspirin loss: result from the randomized, controlled HepASA trial // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 2. P. 279–287.
 20. Villa J., Marco A., Santamaria A. et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternal placental syndrome: experience in one center // Thromb. Res. 2007. Vol. 119. Suppl. 1. P. S116.
 21. De Jong P.G., Kaandorp S., Di Nisio M. et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 7. CD004734.
 22. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 7. CD006780.
 23. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) // Chest. 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 110S–112S.
 24. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy // Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. № 2. Suppl. P. 691–736.
 25. Лыдина И.В. Опыт использования бемипарина натрия для повышения результативности экстракорпорального оплодотворения // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 4. С. 41–44.

Anti-Thrombotic Therapy as a Means for Improving Perinatal Outcome in Women with Placental Insufficiency (Literature Review)

A.V. Yakimova, K.Yu. Makarov, T.M. Sokolova
Novosibirsk State Medical University

Contact person: Anna Valentinovna Yakimova, yakimova@hotmail.com

Here we reviewed the studies aimed at using anti-thrombotic therapy in pregnant women with impaired placental function (placental insufficiency). The majority of the studies published over the last 20 years examined administration of low molecular weight heparins, acetylsalicylic acid and dipyridamole. Convincing data about benefits of applying the second-generation low molecular weight heparin such as bemiparin vs. aspirin during anti-phospholipid syndrome in pregnant women are provided. Use of bemiparin during pregnancy in women with thrombophilia was safe and efficient, and provided high rate of live births with lacking any maternal and fetal complications.

Key words: placental insufficiency, intrauterine growth retardation, anti-thrombotic therapy, dipyridamole, aspirin, low molecular weight heparin, bemiparin