

¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

Возможности снижения перинатального и акушерского риска у женщин с тромбофилиями

И.В. Кузнецова¹, Г.А. Суханова²

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms_smith@list.ru

Снижение акушерского и перинатального риска остается актуальной медицинской проблемой. Известно, что среди ведущих причин акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов – первичные или вторичные нарушения гемостаза, связанные с тромбофилией. Терапия нарушений свертываемости крови – один из важнейших компонентов профилактики привычной потери беременности, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки внутриутробного развития и других осложнений, серьезноотягчающих исходы беременности. Женщинам с высоким риском гестационных осложнений показана различная медикаментозная терапия. На примере антиагрегантов, в частности дипиридамола, обсуждаются возможности применения в акушерской практике препаратов, влияющих на микроциркуляцию и систему гемостаза.

Ключевые слова: *тромбофилия, преэклампсия, синдром привычной потери беременности, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные заболевания, антиагреганты, дипиридамола*

Вопросы подготовки к беременности и ее ведения сегодня рассматриваются в контексте максимального снижения перинатального и акушерского риска. Перинатальный риск трактуется как вероятность смерти или болезни новорожденного в перинатальном периоде, акушерский риск – как вероятность негативных последствий для жизни и здоровья новорожденного и матери при беременности, в родах и послеродовом периоде [1]. Стратегия снижения перинатального и акушерского риска подразумевает не только ликвидацию неблагоприятных факторов, но и предупреждение их воздействия. В основе важнейших осложнений беременности, таких как синдром

привычной потери беременности, синдром задержки роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, лежат фетоплацентарная недостаточность и нарушение маточно-плацентарного и/или плодового кровотока. Концепция, предполагающая, что тромбофилические состояния имеют особое значение в патогенезе этих гестационных осложнений, позволила обосновать подходы к их эффективной профилактике [2–5]. Следует подчеркнуть, что превентивные мероприятия необходимо проводить начиная с прегравидарного этапа и ранних сроков гестации. Это связано с тем, что патогенетические эффекты генетической или приобретенной тромбофилии

(антифосфолипидный синдром – АФС) начинают реализовываться еще до клинического подтверждения беременности с момента имплантации, инвазии трофобласта и в дальнейшем плацентации [2–5]. Во время имплантации прогестерон индуцирует децидуализацию подготовленных эстрадиолом стромальных клеток эндометрия, которая предотвращает вероятность капиллярного кровотечения при инвазии цитотрофобласта [6]. Одновременно активируются факторы гемостаза и ингибируется фибринолиз, что при повышенной склонности к тромбообразованию может вызвать локальный тромбоз в месте имплантации и нарушить инвазию материнских сосудов в синцитиотрофобласт. В этих условиях крайне важны адекватная функция сосудов, обеспечивающая их дилатацию, антиагрегантный эффект и нормальная вязкость крови. Это состояние поддерживается рядом факторов, в том числе простаглицлином и оксидом азота, продуцируемыми сосудами эндометрия и впоследствии формирующейся и сформировавшейся плаценты [7]. Простаглицлин (простаглицлин I₂) – высокоактивный метаболит арахидоновой кислоты, вместе с простаглицлинами и тромбоксанами относится к классу простаноидов. Простаглицлин синтезируется преимущественно в эндотелии кровеносных сосудов, где действует как антагонист тромбоксана A₂, вызывая вазодилатацию, усиливая антикоагулянтный эффект гепарина, а также выступает как антиагрегант, активирующий

аденилатциклазу и повышающий уровень циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах.

Оксид азота, также вырабатываемый эндотелием сосудов, – важный регулятор сосудистого тонуса, кровотока, тканевой перфузии [8]. В эксперименте дефицит синтазы оксида азота повышает системное артериальное давление и увеличивает размеры инфарктов миокарда и головного мозга вследствие ишемического повреждения.

При нормально протекающей беременности оксид азота и простаглицлин обеспечивают оптимальную функцию эндотелия, тонус сосудов, предупреждают тромбообразование в условиях повышенной активности коагуляционного звена на протяжении всего процесса гестации, регулируют системное артериальное давление, кровоток в плаценте, способствуя тем самым достаточному кровоснабжению плода и поступлению к нему питательных веществ – глюкозы, аминокислот, липидов, витаминов и минералов, а также кислорода [9]. Возникновение дефицита кровообращения по разным причинам (от первичной избыточной коагуляционной и/или тромбоцитической активности и/или нарушения функции сосудистой стенки до вторичных расстройств, связанных с инфекцией, аутоиммунным воспалением и др.) последовательно ведет к нарушению инвазии трофобласта, отслойке хориона и фетоплацентарной недостаточности. Клинически это выражается в бесплодии, привычном невынашивании беременности, поздних гестационных осложнениях и ассоциируется с нарушением развития эмбриона/плода и повышением риска неблагоприятных перинатальных исходов. Реализация микроциркуляторных осложнений идет разными путями в зависимости от характера базового патологического процесса. Ряд заболеваний в числе прочего связан с повышенной активностью тромбоцитарного звена гемостаза и сосудистой дисфункцией.

Наиболее типичный представитель такого комплексного патогенеза осложнений гестации – АФС.

Это аутоиммунное тромбофилическое состояние, при котором в крови присутствуют антитела, распознающие и атакующие фосфолипид-связанные протеины (быстрее, чем сами фосфолипиды). В основе патогенеза АФС – образование в организме аутоантител, взаимодействующих с антигеном на поверхности клеточных мембран, что во время беременности может стать причиной тромбозов, инфарктов плаценты, отслойки плаценты, плацентарной недостаточности и ранней преэклампсии. Распространенность АФС в популяции оценивается в 5–14%, причем у женщин он встречается в семь – девять раз чаще, чем у мужчин, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женского пола к системным заболеваниям соединительной ткани. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности распространенность АФС составляет 27–42% [10]. Без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 85–90% женщин, имеющих антитела к фосфолипидам.

АФС представляет собой симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные: антифосфолипидные антитела в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами, синдромом потери беременности, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. Лабораторная диагностика проводится при подозрении на АФС по данным личного анамнеза и включает несколько популяций антител: антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и др.) и/или волчаночный антикоагулянт. Кроме того, при АФС часто обнаруживаются антитела к аннексину V, протромбину, протеинам С и S, тромбомодулину и другим белкам. Установлено, что особое значение в процессе взаимодействия антифосфолипидных антител с эндотелием имеет бета-2-гликопротеин 1 – кофактор для связывания антител с фосфолипидами эндотелия, реакции, уве-

личивающей прокоагулянтную активность эндотелия. Антитела к бета-2-гликопротеину 1 наиболее специфичны для АФС.

Клинически АФС проявляется венозными и артериальными тромбозами, цереброваскулярными расстройствами (ранними инсультами), тромбозом вен сетчатки глаза, почек, печени, кишечника, коронарных сосудов (ранними инфарктами), тромбозом легочной артерии, синдромом Снедона (ранней деменцией), микротромбозами сосудов плаценты и как следствие синдромом задержки роста плода, внутриутробной гипоксией или даже внутриутробной гибелью плода. Диагноз устанавливается как минимум при одном клиническом и одном лабораторном критерии.

Антифосфолипидные антитела направлены против фосфолипидов сосудистой стенки и фосфолипидной части протромбинактивирующего комплекса (фактор Ха, фактор V, кальций). Кроме того, они ингибируют высвобождение простаглицлина. Поскольку простаглицлин – основной защитный механизм от внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, то его недостаточное образование ведет к тромбозам. В ранние сроки беременности АФС характеризуют сосудистая дисфункция и повышение функциональной активности тромбоцитов. Вследствие разрушения тромбоцитов вторично возникает тромбоцитопения. При пролонгировании беременности на фоне АФС развивается хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, снижается белоксинтезирующая функция плаценты. В отсутствие лечения или при его недостаточной эффективности в патогенез включается гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, в результате чего нарастают микроциркуляторные нарушения. Следствием повышенной вязкости крови, микротромбирования сосудов за счет гиперкоагуляции и повышения агрегационной функции тромбоцитов [3, 4] становится плацентарная недостаточность, приводящая к хронической гипоксии

и в наихудшем варианте развития событий – к гибели плода.

Лечение АФС основано на применении антиагрегантов, антикоагулянтов и глюкокортикостероидов (мнения исследователей и клиницистов о целесообразности использования глюкокортикостероидов расходятся) [11]. Улучшение кровотока и обменных процессов в системе «плацента – плод», которое достигается в результате приема перечисленных препаратов, позволяет снизить риск акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов [2–4]. Среди антиагрегантов в комплексной терапии АФС используют ацетилсалициловую кислоту (АСК) и дипиридамола. Эти средства нельзя считать эквивалентными. АСК оказывает жаропонижающее, противовоспалительное и антиагрегантное действие. Дипиридамола, помимо антиагрегантного эффекта, имеет свойства вазодилатора и ангиопротектора [12]. Подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамола предотвращает конверсию циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанинмонофосфата в аденозинмонофосфат и гуанинмонофосфат соответственно, что способствует внутриклеточному накоплению указанных циклических нуклеотидов. Этот эффект в тромбоцитах ведет к обратимому ингибированию агрегации и с клинической точки зрения – профилактике тромбоза, опосредованного тромбоцитарным звеном гемостаза. Будучи конкурентным антагонистом аденозина, дипиридамола препятствует его захвату форменными элементами крови, в том числе эритроцитами, в результате чего увеличивается плазменная концентрация аденозина и стимулируется активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Положительным результатом указанных процессов становится усиление сосудорасширяющего эффекта простаглицина и аналогичного эффекта оксида азота, опосредованного стимулирующей гуанилилциклазы.

Не менее важное свойство дипиридамола – способность повышать пластичность эритроцитов.

В результате они лучше меняют форму, приспособляясь к микроциркуляторному руслу, и это в свою очередь улучшает реологические свойства крови. Действие дипиридамола крайне важно не только в отношении клеток крови, но и применительно к сосудистой стенке. Препарат подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и предотвращает эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие – данные эффекты опосредуются оксидом азота. Более того, дипиридамола повышает продукцию оксида азота в эндотелии, что приводит к активации артериогенеза и перфузии крови. При этом дипиридамола реализует действие в условиях ишемии и затрудненного кровотока. Этот эффект позволяет рассчитывать на терапевтическое воздействие даже в условиях сформировавшейся фетоплацентарной недостаточности [13]. Дипиридамола также увеличивает локальную концентрацию аденозина и простаглицина, которые позитивно влияют на сосудистый тонус и купируют воспаление. Наконец, дипиридамола обладает антиоксидантными свойствами, стабилизируя сосудистые мембраны, а также предохраняет от окисления липопротеины низкой плотности. Таким образом, применение данного лекарственного средства улучшает метаболические характеристики тромбоцитов, функциональные свойства эритроцитов, способствует адаптации форменных клеток крови к изменяющимся условиям, стимулирует рост новых сосудов и положительно воздействует на сосудистую стенку. Плейотропные свойства дипиридамола позволяют рассматривать его в более широком аспекте клинического применения, нежели антиагрегант.

Фармакодинамическая особенность дипиридамола – управляемая инактивация тромбоцитов (в отличие от неуправляемой активации, индуцируемой АСК). Прямое действие дипиридамола на сосуды позволяет добиться дополнительного улучшения микроциркуляции и соответственно плацентарного кровотока. В то же время АСК вли-

яет на данные показатели только опосредованно через антиагрегантный эффект. Снижение агрегации тромбоцитов под воздействием АСК сопровождается подавлением синтеза простаглицина в результате ингибирования циклооксигеназы. У дипиридамола эффект антиагрегации, напротив, дополняется повышением синтеза простаглицина, осуществляющим вазодилатацию и стимуляцию роста сосудов плаценты.

Перечисленные особенности фармакодинамики обуславливают клинически значимые эффекты АСК и дипиридамола и обозначают точки приложения антиагрегантов. АСК – антиагрегант и противовоспалительное средство – используется в низких дозах наряду с низкомолекулярными гепаринами в лечении и профилактике тромбозов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Однако АСК не оказывает прямого положительного действия на функции сосудистой стенки, артериогенез, синтез вазодилаторов. Дипиридамола – антиагрегант и ангиопротектор – прямо действует на сосудистую стенку и особенно полезен в тех ситуациях, когда в процесс тромботических осложнений вовлекается сосудистое русло, что наблюдается при АФС. Эффективность обоих антиагрегантов в профилактике венозных тромбозов, возникающих в результате повышения активности плазменного звена гемостаза при генетически обусловленных тромбофилиях, сомнительна.

К дополнительным преимуществам дипиридамола относится отсутствие лекарственного взаимодействия (у АСК – множественные перекрестные реакции), возможность индивидуального дозирования и хорошая переносимость. В отличие от АСК, ингибитора циклооксигеназы, дипиридамола не повреждает слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, применение АСК разрешено только во втором триместре беременности по строгим показаниям. Дипиридамола может применяться на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всей беременности.



Использование дипиридамола на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности у пациенток с АФС необходимо и оправданно по причине активного антиагрегантного действия препарата, а также смещения баланса соотношения «простациклин/тромбоксан А₂» в пользу простациклина в результате подавления тромбоксансинтетазы и прямой стимуляции синтеза простациклина.

Нарушение функции фетоплацентарного комплекса наблюдается при ряде экстрагенитальных заболеваний. Среди них особое место занимают системные заболевания соединительной ткани, в том числе их самый яркий и опасный представитель – системная красная волчанка. Большинство женщин с системной красной волчанкой могут благополучно забеременеть. Однако беременность у этой категории женщин связана с высокими рисками: повышенной частотой оперативного родоразрешения (48 против 21% в общей популяции), материнской смерти, преэклампсии, преждевременных родов (36 против 18% в популяции), тромбозов, инфекций и гематологических осложнений на протяжении гестации. У женщин, страдающих системной красной волчанкой, 10–35% беременностей завершаются самопроизвольными выкидышами, 10–66% беременностей сопровождаются синдромом задержки роста плода. Частота перинатальной смертности также повышена. Тяжелые поражения почек, легких и сердца, ассоциированные с системной красной волчанкой, угрожают жизни пациентки, и перед наступлением беременности они должны проходить прегравидарную подготовку. Высокие риски материнской и детской заболеваемости и смертности обуславливают необходимость тщательного мониторинга состояния женщины совместными усилиями акушеров, ревматологов (терапевтов) и проведения дополнительных мероприятий во время беременности.

Глюкокортикостероиды – обязательный компонент подготовки и ведения беременности у больных системной красной волчан-

кой. Комплекс остальных лечебных мероприятий направлен на улучшение микроциркуляторного кровообращения.

Системная красная волчанка рассматривается как показание к назначению антиагрегантов. Среди них безопасными во время беременности признаются низкие дозы АСК (согласно действующей инструкции по применению лекарственный препарат Тромбо АСС разрешен только во втором триместре) и дипиридамола (разрешен в течение всей беременности) [14–17].

Беременность, развивающаяся на фоне экстрагенитальных заболеваний, в патогенез которых вовлечено микроциркуляторное русло (хронического гломерулонефрита, гипертонической болезни), часто осложняется нарушением функции фетоплацентарной системы. Ведущим механизмом нарушений гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» становится повышение агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов, то есть вязкости крови на фоне прогрессирующей сосудистой дисфункции. В таких ситуациях применение дипиридамола также обоснованно и несет в себе не только лечебный, но и профилактический потенциал, улучшая микроциркуляцию, реологические свойства крови и расширяя сосуды, что в конечном итоге снижает риск развития плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность, обусловленная дефектной имплантацией и другими первичными и вторичными причинами, лежит в основе развития частого и грозного осложнения гестации – преэклампсии. В результате гипоксического повреждения плаценты в материнский кровоток высвобождаются факторы, активирующие тромбоциты и свертывающую систему крови [18–20]. Повышенная тромбоцитарная активность может возникать до появления симптомов преэклампсии и сочетаться с недостаточным уровнем простациклина и избыточной продукцией тромбоксана, стимулирующего агрегацию тромбоцитов и обладающего вазоконстриктор-

ными свойствами. Роль тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе преэклампсии предполагает возможность применения с терапевтической целью антиагрегантов, включая АСК и дипиридамола [21]. В систематизированном обзоре 59 рандомизированных контролируемых исследований сравнивалась эффективность антиагрегантов (низкодозированной АСК или дипиридамола) с плацебо или отсутствием терапии у женщин с риском развития преэклампсии [22]. Оба антиагреганта продемонстрировали достоверное снижение риска преэклампсии: относительный риск (ОР) 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,89). Более значимая редукция была показана в группе высокого риска по сравнению с группой умеренного риска: разница риска 5,2 против 0,84% соответственно. Риск преэклампсии снижался с повышением дозы антиагрегантов, а также при их сочетанном применении. Назначение низкой дозы АСК вместе со средней терапевтической дозой дипиридамола уменьшало риск преэклампсии на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,15–0,60). Применение антиагрегантов способствовало статистически достоверной редукции ОР преждевременных родов (на 8%), перинатальной смертности (14%) и маловесности новорожденных (10%) [22]. Дополнительное преимущество дипиридамола может быть связано с его антиоксидантным эффектом: в эксперименте была продемонстрирована способность дипиридамола противодействовать ишемическому повреждению мозга в неонатальном периоде развития и индуцировать процесс ремиелинизации [23]. Метаанализ индивидуальных данных 32 217 женщин и 32 819 их детей подтвердил снижение риска преэклампсии, преждевременных родов в сроке беременности до 34 недель (ОР 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98) и серьезных неблагоприятных исходов беременности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,96) при использовании антиагрегантов [24].

Таким образом, применение антиагрегантов как средства профилак-

тики преэклампсии в группах высокого риска имеет доказательную базу. Это соответствует концепции развития заболевания в результате микроциркуляторных нарушений в плаценте. Прямое сравнение АСК и дипиридамола не проводилось, но результаты рандомизированных контролируемых исследований с применением каждого из антиагрегантов сравнимы. Преимущества дипиридамола связаны с возможностью его раннего назначения в период имплантации и первом триместре беременности. Совместное использование АСК и дипиридамола в группах высокого риска, по-видимому, может принести дополнительную пользу [22], но исследования в этой области единичны. Высокий риск развития преэклампсии фактически означает высокий риск фетоплацентарной недостаточности. Однако фетоплацентарная недостаточность проявляется не только симптомами преэклампсии, но и другими осложнениями гестации. Неадекватная имплантация уже в первом триместре беременности может стать причиной неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, а в дальнейшем – привычного невынашивания беременности. Поэтому пациентки с привычной потерей беременности входят в группу высокого риска развития преэклампсии. С целью профилактики преэклампсии у пациенток с привычной потерей беременности дипиридамола может назначаться курсами по три недели начиная с 16-й недели беременности, далее с 23–24-й недели беременности и заключительный курс с 32-й недели беременности [25].

У пациенток, принимавших дипиридамола по такой схеме, удалось снизить частоту развития эклампсии в три раза по сравнению с пациентками, не получавшими терапии, и избежать формирования ранней преэклампсии и ее тяжелых форм.

Можно предположить, что применение дипиридамола у пациенток с привычным невынашиванием беременности не только снизит риск поздних гестационных осложнений, но и обеспечит лучшие условия для сохранения беременности в первом триместре. Таким пациенткам целесообразно назначать дипиридамола во время прегравидарной подготовки. Вероятно, раннее назначение дипиридамола будет также полезно и в отношении профилактики поздних гестационных осложнений. Так, применение антиагрегантов в группах риска, начатое до 16-й недели беременности, по данным систематизированного обзора, снижало риск преэклампсии на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34–0,65) [26]. Время инициации терапии, как и дозу, можно индивидуализировать. Возможности воздействия на сформировавшийся дефицитный плацентарный кровоток невелики (не по причине недостаточного эффекта дипиридамола, а по причине нехватки времени), и при неполноценно завершившейся плацентации сложно улучшить прогноз беременности. В этой связи женщинам с установленным АФС, системными заболеваниями соединительной ткани, экстрагенитальной патологией, ассоциированной с микроциркуляторными расстройствами, и другими

факторами высокого риска преэклампсии рекомендуется назначать дипиридамола на этапе прегравидарной подготовки. Далее следует продолжать периодически применять препарат трехнедельными курсами на протяжении всей беременности вплоть до 36–37-й недели, пользуясь его безопасностью и статусом лекарственного средства, разрешенного к применению начиная с первого триместра гестации.

Дипиридамола можно сочетать с другими препаратами, влияющими на тромбообразование: низкомолекулярными гепаринами или сулодексидом. При одновременном назначении дипиридамола и гепарина возрастает риск возникновения кровотечения, поэтому такую лечебную тактику надо применять с осторожностью.

В целом дипиридамола занимает прочные позиции в акушерстве благодаря эффективной коррекции нарушений системы гемостаза, безопасности для матери, плода и новорожденного, достаточно широкому диапазону доз и вследствие этого управляемости его концентрации в крови, а также доступности для пациенток. Препарат может использоваться в программах прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с АФС, системной красной волчанкой и другими системными заболеваниями соединительной ткани, при экстрагенитальных заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском микроциркуляторных осложнений, а также высоким риске преэклампсии. ❧

Литература

1. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА, 2006.
3. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В., Тамразян А.А. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 4. С. 4–7.
4. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике: клинические аспекты, диагностика, тактика ведения, подходы к терапии. Руководство для врачей. Новосибирск: СОБА, 2011.
5. Bates Sh.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. e691S–e736S.
6. Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. № 3. P. 522–529.

7. Zhang S., Lin H., Kong S. et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation // Mol. Aspects Med. 2013. Vol. 34. № 5. P. 939–980.
8. Krause B.J., Hanson M.A., Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function // Placenta. 2011. Vol. 32. № 11. P. 797–805.
9. Majed B.H., Khalil R.A. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn // Pharmacol. Rev. 2012. Vol. 64. № 3. P. 540–582.
10. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Вып. 2 / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
11. Arachillage D.R., Machin S.J., Mackie I.G., Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome // Thromb. Haemost. 2015. Vol. 113. № 1. P. 13–19.
12. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Vol. 28. № 3. P. s39–s42.
13. Venkatesh P.K., Pattillo Ch.B., Branch B. et al. Dipyridamole enhances ischaemia-induced arteriogenesis through an endocrine nitrite/nitric oxide-dependent pathway // Cardiovasc. Res. 2010. Vol. 85. № 4. P. 661–670.
14. Lozza I., Cianci S., Di Natale A. et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy // J. Prenat. Med. 2010. Vol. 4. № 4. P. 67–73.
15. Тромбо АСС: официальная инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcdc0423-70d4-4de8-b551-514aeb3adb15&t.
16. Курантил® N 25: официальная инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=edc00f3-6e83-42d9-b2be-18472d0ad33c&t.
17. Курантил® N 75: официальная инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7bae52f-0af6-4431-ae4f-249928e67711&t.
18. Anton L., Brosnihan K.B. Systemic and uteroplacental renin-angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 2. № 5. P. 349–362.
19. Burton G.J., Yung H.W., Cindrova-Davies T., Charnock-Jones D.S. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia // Placenta. 2009. Vol. 30. Suppl. A. P. S43–S48.
20. Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008. Vol. 6. № 10. P. 1367–1377.
21. Browne J.L., Klipstein-Grobusch K., Franx A., Grobbee D.E. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy: a novel application of the polypill concept // Curr. Cardiol. Rep. 2016. Vol. 18. № 6. ID 59.
22. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 2. CD004659.
23. Sameshima H., Ikenoue T. Hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy: animal experiments for neuroprotective therapies // Stroke Res. Treat. 2013. Vol. 2013. ID 659374.
24. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smart D.J., Stewart L.A. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9575. P. 1791–1798.
25. Макаров И.О., Шешукова Н.А. Профилактика и терапия фетоплацентарной недостаточности у беременных с привычной потерей беременности // Гинекология. 2011. № 3. С. 59–62.
26. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 2. Pt. 1. P. 402–414.

Possibility of Reducing of Perinatal and Obstetric Risks in Women with Thrombophilia

I.V. Kuznetsova¹, G.A. Sukhanova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Lomonosov Moscow State University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms_smith@list.ru

The decrease of the obstetric and perinatal risk remains an urgent medical problem. It is known that among the leading causes of obstetric complications and unwanted perinatal outcomes – the primary or secondary hemostatic disorders associated with the thrombophilia. The therapy of the coagulation disorders is one of the most important components of the habitual loss of the pregnancy prevention, the preeclampsia, the premature detachment of the normally situated placenta, the intrauterine growth retardation and other complications, seriously aggravating the pregnancy outcomes. The women with the high risk of gestational complications are often being treated with the different drug therapy. On the example of antiplatelet drugs, particularly dipyridamole, the possibility of using the drugs affecting the microcirculation and hemostasis system in the obstetric practice is discussed.

Key words: thrombophilia, preeclampsia, syndrome of habitual pregnancy loss, antiphospholipid syndrome, autoimmune diseases, antiplatelet agents, dipyridamole