

Диагностика и профилактика манифестных и угрожающих тромботических осложнений после кесарева сечения

В.Ф. Нагорная, Р.И. Гонга, Т.Г. Бощенко
Одесский национальный медицинский университет

На основе факторов риска в Областном перинатальном центре Одесской областной клинической больницы проведен подробный опрос, анкетирование и обследование 500 беременных в сроке 30–40 нед. Отсутствие риска развития тромбоэмболии легочной артерии отмечено только у 6,4% женщин, низкий риск тромбоопасности – у 42,2%, средний – наивысший – у 57,8% пациенток. Генетическое тестирование по факторам системы гемостаза проведено у 30 пациенток с тромбообразованием в плаценте, центральных или периферических венах, что клинически манифестировалось тяжелой преэклампсией, задержкой внутриутробного развития, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тромбозами вен во время беременности и после родоразрешения. Обнаружен полиморфизм генов MTHFR у 33,3%, F-5 G1691A – у 23,3%, F-1 G455A – у 36,7%, мутации гена PAI-1 – у 100%, гена ACE – у 60%, ITGB – у 40% обследованных. У большинства наблюдаемых сочетались мутации разных генов. У всех обследованных осложнения развились на фоне факторов риска: кесарево сечение, инфекции, гормональная терапия, постельный режим. Анализ динамики показателей гемостазиограммы у 100 беременных групп среднего и высокого риска по тромбообразованию, родоразрешенных путем кесарева сечения, получавших бемипарин и нестероидные противовоспалительные препараты в послеоперационный период, выявил значительные изменения показателей в послеоперационный период, свидетельствующие о гиперкоагуляции, сохраняющейся к 5–7-м суткам (дни выписки из стационара), что требует продолжения корректирующей терапии в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: беременность, осложнения гестации, гены факторов свертывания крови, система гемостаза.

Обеспечение безопасности материнства следует понимать как минимизацию риска беременности, родов и послеродового периода для жизни и здоровья женщины. Именно такую стратегическую цель преследуют в настоящее время во всех странах службы родовспоможения и в целом национальные системы здравоохранения.

Фатальная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается одной из основных причин материнской смертности во всем мире. Количество беременных и родильниц, умерших от ТЭЛА, увеличивается и в Украине. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) у беременных возникает в 5–6 раз чаще, чем у небеременных такого же возраста, а после кесарева сечения в 10–15 раз (0,13–0,5 на 1000 родоразрешившихся и у 0,61–1,5 на 1000 родильниц) [1, 2].

Материнскую смертность в результате ТЭЛА можно уменьшить двумя путями:

- проводить активное выявление среди беременных групп риска;
- осуществлять профилактику венозных тромбоэмболических осложнений у беременных, рожениц и родильниц, имеющих высокий риск их развития.

Триада Вирхова, лежащая в основе венозных тромбозов, – гиперкоагуляция, венозный стаз и повреждение сосудистой стенки – всегда сопровождают беременность [3] (таблица).

Настоящее исследование выполнено в 3 этапа и имеет целью:

I этап – определить эпидемиологическую характеристику тромбоопасности во время беременности, родов и после родов. Для этого проведено анкетирование, обследование 500 беременных в 30–40 нед в Одесском перинатальном центре (ОПЦ), рандомизированное по временному признаку.

II этап – изучить спектр генов гемостаза у беременных, рожениц, родильниц с осложнениями тромботического характера. Для этого у 30 беременных, родильниц с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в 35–40 нед, тромбозами глубоких вен, преэклампсией тяжелой степени исследованы гены гемостаза.

III этап – проанализировать динамику показателей гемостаза и определить их информативность у родильниц разных групп риска, родоразрешенных кесаревым сечением, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для тромбопрофилактики. Для этого у 100 беременных пациенток в динамике до 7-го дня после кесарева сечения изучены показатели гемостазиограммы, доступные выполнению в лабораториях учреждений II–III уровня аккредитации.

В настоящее время выявление беременных групп риска осуществляется в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным приказом МЗ Украины от 15.06.2007 года № 329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології» [5].

Венозные осложнения родов и послеродового периода в Одесской области [4]

| Год | Одесская область | | Украина | |
|------|------------------|-------|------------|-------|
| | Абс. число | ‰ | Абс. число | ‰ |
| 2003 | 691 | 30,2 | - | - |
| 2004 | 748 | 32,1 | - | 24,6 |
| 2005 | 718 | 30,4 | - | 23,6 |
| 2006 | 793 | 31,53 | 10062 | 22,12 |
| 2007 | 866 | 31,96 | 9716 | 20,72 |
| 2008 | 692 | 24,19 | 8096 | 16,14 |
| 2009 | 617 | 21,33 | 8035 | 15,91 |
| 2010 | 648 | 22,7 | 7273 | 14,8 |
| 2011 | 482 | 16,59 | 7465 | 15,17 |
| 2012 | 696 | 23,0 | 8226 | 16,07 |

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы такие методы исследования: статистические, генетические – ПЦР-исследование генетических маркеров тромбофилии: генов факторов свертывания крови – F5, F7, F2, ITGB3, FGB; MTHFR – ген метилентетрагидрофолатредуктазы, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена. Систему гемостаза в послеоперационный период оценивали по следующим клиническим и параклиническим показателям: характер течения послеоперационного периода до дня выписки (5–7 сут), кровотечение из раны, из половых путей, репарация раны; кровотечения внутрибрюшные; кровотечения в месте инъекций; общеклинические параметры послеоперационного периода после кесарева сечения (температура тела, сокращения матки, функция пищеварительного тракта, лактация); содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов; гематокрит; содержание тромбоцитов, фибриногена; протромбиновый индекс; время рекальцификации; международное нормализованное соотношение; время свертывания крови.

Исследования проводили накануне операции, на 1, 3, 5, 7-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I этап. Для анализа использована шкала индивидуализированного подхода к профилактике тромбоэмболических осложнений по Cariani [6].

Из 500 обследованных к категории низкой степени риска ТЭЛА во время беременности, после родов и после кесарева сечения отнесены 211 (42,2%); к категории средней степени риска (с 3–4 факторами) – 175 (35%) беременных. Больше 5 факторов риска (наивысшая степень риска) имели 113 (22,8%) опрошенных беременных.

Чаще были выявлены такие факторы риска: курение – 48,6%; прием гемостатиков во время беременности – 28,4%; семейный анамнез тромбоза (в том числе указание на инсульт у родителей) – 27,6%; прием эстрогенов – 26,4%; профессиональная занятость с длительным пребыванием на ногах – 23,6%; воспалительные хронические заболевания кишечника – 21,6%; преэклампсия различной степени – 20,5%; отягощенный акушерский анамнез (необъяснимые случаи внутриутробной гибели плода, повторные спонтанные аборт (≥ 3), преждевременное рождение ребенка с отставанием в росте и развитии) и паритет > 4 – 18,8%; сердечная недостаточность с нарушением ритма работы сердца – 15,2%; возраст > 35 лет – 12,4%, ТГВ или тромбофлебиты варикозно расширенных вен нижних конечностей в анамнезе – 6,4%. Таких факторов, как перенесенная в прошлом ТЭЛА или диагностированная тромбофилия, не выявлено.

С увеличением возраста меняется структура и частота более высоких степеней риска, увеличивается их численность. Так, к возрастной группе старше 35 лет с минимальным количеством (1–2) факторов риска ТЭЛА было отнесено 12,9% женщин, с 3–4 факторами риска – 56,4%, с 5 и более – 30,7%. Наиболее часто в этой группе женщин отмечены следующие факторы: отягощенный акушерский анамнез (необъяснимые случаи внутриутробной гибели плода, повторные спонтанные аборт (≥ 3), преждевременное рождение ребенка с отставанием в росте и развитии) и паритет > 4 – 68,5%, преэклампсия – 62,8%, курение – 47%, воспалительные заболевания кишечника – 37,1%, семейный анамнез тромбоза – 32,8%, профессиональная занятость с длительным пребыванием на ногах – 30%, сердечная недостаточность с нарушением ритма работы сердца – 22,8%, ТГВ или тромбофлебиты варикозно расширенных вен нижних конечностей – 12,8% [7].

II этап. Под наблюдением находились 30 беременных и родильниц, беременность у которых осложнилась острой ПОНРП в сроке 35–39 нед – 10 человек, преэклампсией тяжелой степени – 10 беременных, тромбозами (тромбофлебиты нижних и верхних

конечностей, илеофemorальный тромбоз) – 10 родильниц. Эти пациентки объединены в одну группу по общности патогенеза возникших осложнений – нарушениям в системе гемостаза.

Мутация гена MTHFR C677T обнаружена у 10 (33,3%) из 30 обследованных: у 5 (50%) из 10 пациенток с тромбозами, у 2 (20%) с гестозами и у 3 (30%) с ПОНРП, из них гомозиготная у 3 из 5 при тромбозах, у одной из 3 с ПОНРП, у одной с гестозом. У 5 пациенток мутации были гетерозиготными.

Мутация гена F2 (протромбина) G 20210A обнаружена только у 1 из 10 обследованных из группы с тромбозами (одна пациентка из группы с тромбозами гетерозиготная).

Мутация фактора 5 G1691A определена у 7 (23,3%) из 30 обследованных; у одной с тромбозом (гетерозиготная), у 3 пациенток с гестозом (гетерозиготные), у 3 – с ПОНРП (гетерозиготные).

Мутация фактора IFGB – G455A определена у 11 (36,7%) из 30 обследованных: у одной с гестозом (гетерозиготная), у 4 с тромбозом (у 3 – гетерозиготная мутация и у 1 – гомозиготная) и у 6 пациенток с ПОНРП (5 – гетерозиготные, у 1 – гомозиготная).

Мутация PAI-1 обнаружена у 28 из 30 обследованных (93,3%), из них у 10 из 10 при ПОНРП (у 7 – гетерозиготные, у 3 – гомозиготная мутация); у 8 из 10 при гестозах (7 – гетерозиготные, 1 – гомозиготная); у 10 из 10 при тромбозах (у 9 – гетерозиготные, у 1 – гомозиготная мутация).

Мутация гена ACE (исследовали лишь в группе с тромбозами) обнаружена у 5 из 10 (50%) пациенток: у 4 гомозиготная, у 1 – гетерозиготная.

Мутация гена ITGB обнаружена у 12 (40%) из 30 обследованных: у 5 из 10 при тромбозах (гетерозиготные), у 1 при гестозах (гомозиготная), у 3 при ПОНРП (гомозиготная).

Анализ полученных результатов свидетельствует, что мутация генов свертывающей и противосвертывающей системы у 1 больной, как правило, сочетаются. Так 4 мутации отмечены у 9 (30,5%) из 30 человек, 3 мутации у 5 (16,6%). Наиболее часты 2 мутации у 12 (30%) из 30 и 1 мутация (PAI-1) – у 4 (13,4%) больных [8].

III этап. Обследовано 100 беременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, разделенных по степени риска тромбообразования на 2 группы: группа среднего риска (ГСР, n=60) и группа высокого риска (ГВР, n=40) в возрасте от 21 до 41 года. Контрольную группу I составили 10 небеременных практически здоровых женщин в возрасте 25–30 лет в I фазе менструального цикла и контрольную группу II – 10 беременных с физиологическим течением беременности, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Исходя из значимости факторов риска для возможных осложнений в обеих группах для их профилактики назначали бемипарин – НМГ последнего поколения, рекомендуемый для послеоперационного старта. В ГСР его вводили в дозе 2500 ЕД, в ГВР – 3500 ЕД. Препарат вводили 1 раз в сутки в течение 5–7 сут пребывания больной в стационаре.

В целях обезболивания в обеих группах использован НПВП – дексалгин (дексетопрофен), который назначали по 50 мг (2 мл) подкожно 2 раза в сутки через 12 ч после операции и в течение 2–3 дней.

Анализ количества тромбоцитов (КТ) в ГСР и ГВР в послеоперационный период после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВП:

- в обеих группах отмечены разнонаправленные изменения показателя после операции:

ГСР – снижение показателя у 53% (группа В), повышение – у 28,4% (группа А), стабильные показатели – у 18,6%;

ГВР – снижение показателя у 61,4% (группа В), повышение – у 18,5% (группа А), стабильные показатели – 20,1%;

ГСР: нет статистически достоверной разницы между КТ в конце беременности и небеременными (не исключено за счет выраженной дисперсии), так как при индивидуальном анализе

у подавляющего большинства беременных отмечено повышение показателя:

- у 53% пациенток в 1-е сутки после операции отмечено снижение КТ ($p > 0,001$), нарастающее к 3-м суткам;
- на 5-е сутки отмечена тенденция к повышению КТ ($p > 0,05$);
- к моменту выписки (5–7-е сутки) сохраняется сниженное КТ, отличающиеся от КТ до операции и от небеременных;
- у 28,4% пациенток из ГСР отмечено достоверное ($p > 0,001$) повышение КТ с 1-х до 7-х суток;
- к моменту выписки КТ достоверно ($p > 0,01$) отличалось как от дооперационного показателя, так и от КТ у небеременных.

ГВР: отмечено достоверное увеличение показателя ($p < 0,01$) в конце беременности у 18,5%;

- у 61,4% констатировано снижение КТ, у 18,5% – повышение, у 20,1% – КТ без изменений в послеоперационный период;
- изменение показателя начинается с 1-х суток после операции, усугубляется к 5-м суткам;
- не отмечено нормализации ($p < 0,01$) относительно дооперационного показателя и у небеременных к моменту выписки;
- наиболее существенные изменения отмечены в возрастной группе после 40 лет, где уменьшение КТ наиболее существенно (на 20,5%).

Следует думать, что как повышение, так и снижение КТ, является маркером гиперкоагуляции сразу после операции для образования тромботической пробки для обеспечения гемостаза, которая может превратиться в каскад тромбообразования с портянием тромбоцитов при воздействии факторов риска.

При исследовании концентрации фибриногена (КФ) у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВП выявлено, что в ГСР и ГВР наблюдаются изменения, аналогичные изменениям КТ. Выделены 3 группы – снижение (группа А), повышение (группа В) и стабильные:

- к концу беременности отмечено достоверное увеличение КФ ($p > 0,001$) по сравнению с небеременными;
- в первые сутки отмечено достоверное снижение КФ ($p > 0,001$) у 46,25%, повышение у 26,25% ($p > 0,05$) и стабильные показатели у 25,5% пациенток ГСР;
- у 85,1% ГВР отмечено достоверное снижение показателя;
- наметившиеся изменения показателя КФ в 1-е сутки достоверно нарастают к 5–7-м суткам в ГСР и ГВР у пациенток с исходным повышением КФ.

ГСР:

- группа А (46,25% $n=37$) – отмечается достоверное снижение фибриногена с 1-х суток, достигая максимума к 5-м суткам, к моменту выписки достоверно с высокой степенью отличается от исходных показателей, но ни у одной больной они не вышли в диапазон показателей до операции и в диапазон небеременных;
- группа В ($n=21$; 26,25%) – отмечается достоверное повышение показателей КФ с 1-х суток до 3-х суток, у этих больных к моменту выписки (у 17) показатели вернулись в предоперационный диапазон, но достоверно отличались от показателей небеременных женщин, оставаясь на высоком уровне.

ГВР:

У ($n=21$; 18,75%) женщин отмечено достоверное ($P < 0,01$) снижение КФ в 1-е сутки после операции, которое к 3-м суткам возвращается к исходным показателям ($P > 0,05$), но нарастает по сравнению с 1-ми сутками к 5-м суткам. КФ к моменту выписки (5–7-е сутки) в этой группе достоверно выше, чем у небеременных.

Группа В ($n=21$; 81,25%) характеризовалась неуклонным достоверным снижением КФ с 1-х суток послеоперационного периода. Наиболее выраженными эти изменения были у пациенток после 35–40 лет, где снижение концентрации у некоторых женщин отмечалось на 50–37% у прооперированных по поводу тяжелой степени преэклампсии.

Можно заключить:

- 1) что гемодилуция во время операции оказывает или кратковременное влияние, или не влияет на показатели гемостаза;
- 2) снижение показателей КФ свидетельствует о процессах потребления а, значит, возрастающей опасности тромбообразования у 60,41% пациенток из общей группы оперированных беременных. Эти пациентки были выписаны на 7-е сутки с показателями фибриногена, которые отличались от показателей у беременных перед операцией и у небеременных.

Время свертывания крови (ВСК) – ГСР и ГВР:

- отмечено достоверное снижение ВСК в конце беременности по сравнению с небеременными ($p > 0,05$);
- в 1-е сутки после операции не отмечено достоверных изменений в сравнении с предоперационными показателями;
- на 3-и сутки в ГСР и на 3–5-е сутки в ГВР отмечены наиболее низкие показатели ВСК ($p > 0,001$);
- на 7-е сутки показатель в ГСР не отличается от исходного значения ($p > 0,05$), но отличался от показателя у небеременных;
- в ГВР на 7-е сутки ВСК не нормализуется и отличается от дооперационного ($p < 0,05$) показателя у небеременных ($p > 0,001$), свидетельствуя о сохраняющейся гиперкоагуляции к моменту выписки;
- наиболее выраженные изменения отмечены в возрастной группе 35–40 лет: 1) в 1-е сутки отмечено увеличение ВСК ($p > 0,05$), что можно оценить как состояние гипокоагуляции; 2) на 3–5–7-е сутки ВСК достоверно снижается ($p > 0,001$);
- на 5–7-е сутки (время выписки из стационара) сохраняется состояние гиперкоагуляции.

Протромбиновый индекс (ПИ)

В ГСР отмечено достоверное повышение показателя в 1-е сутки, в течение 3–5 сут сохраняется гиперкоагуляция с достоверным отличием от показателя перед операцией и показателем у небеременных. При индивидуальном анализе отмечено повышение ПИ до 101–105% у 57 наблюдаемых родильниц.

В ГВР к 3–5-м суткам показатель ПИ повышается и к 5–7-м суткам он достоверно отличается от значения предоперационного и от показателя у небеременных.

Время рекальцификации плазмы крови (ВР)

У беременных в конце беременности (перед кесаревым сечением) отмечается достоверное снижение ВР с небеременными. С 1-х по 5-е сутки в ГСР и ГВР констатированы однонаправленные изменения, характеризующиеся достоверным снижением показателей по сравнению с показателями до беременности и дооперационными, особенно выраженные в группе женщин в возрасте после 35 лет и у пациенток, оперированных по поводу преэклампсии тяжелой степени. К моменту выписки эти показатели значительно отличались от показателя дооперационного уровня и показателей у небеременных в обеих группах, наиболее выраженные у пациенток в возрасте старше 35 лет.

ВЫВОДЫ

1. Среди беременных, родоразрешенных в Одесском перинатальном центре с концентрацией наиболее значимой патологии, отсутствие риска ТЭЛА отмечается только у 6,4% женщин, низкий риск тромбоопасности – 42,2%, средний – наивысший – 57,8% пациенток.
2. С увеличением возраста беременных повышается степень тяжести риска тромбообразования.
3. Индивидуализированный подход к каждой пациентке с учетом акушерской патологии и других факторов, сопровождающихся поражением эндотелия, путь к своевременной профилактике тромбообразования.
4. У пациенток, объединенных в одну группу общим механизмом осложнений гестации, наличием тромбообразования (плацента, центральные и периферические вены), обнаружены мутации разных генов свертывающей (23,5–36,7%) и противосвертывающей систем (60–93,3%). Клиническими проявлениями нару-

шений в системе гемостаза были преэклампсия тяжелой степени, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития плода, тромбозы вен.

5. Факторы риска, выявленные при осложнениях гестации, – инфекции, прием гестагенов во время беременности, использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) до беременности, курение, ожирение. Факторы риска для тромбозов – кесарево сечение, КОК, постельный режим, курение, варикозная болезнь, травмы в родах.

6. Часто встречаются мутации MTHFR C677T (33,3%), генов свертывающей системы: фактора 5 G1691A(23,3%), фактора FGB – G455A у 36,7%, ITGB – у 40% обследованных. Наиболее частыми мутациями при осложнении гестации и тромбозах во время беременности и после родоразрешения являются мутации генов противосвертывающей системы: PAI-1 – у 93,3%, ACE – 60% обследованных. Мутации генов системы гемостаза, как правило, сочетаются у многих больных по 2–3–4 факторам.

7. К концу беременности отмечено изменение показателей гемостаза, свидетельствующее о гиперкоагуляции.

8. После кесарева сечения показатели количества тромбоцитов, концентрации фибриногена снижаются у большей части пациенток группы среднего риска и особенно группы высокого риска по тромбообразованию, куда вошли беременные с тяжелой степенью преэклампсии в возрасте старше 35 лет. Эти показатели не нормализуются к моменту выписки (3–7-е сутки).

9. Интегральным показателем состояния гемостаза может быть время свертывания крови, свидетельствующее о состоянии гиперкоагуляции у наблюдаемых пациенток.

10. Любой показатель системы гемостаза, прослеженный в динамике, может быть использован с прогностической целью.

11. По клиническим и параклиническим данным применение бемипарина и дексалгина с целью тромбопрофилактики в послеоперационный период не вызывает гипокоагуляции и кровотечений.

12. Показатели гемостаза у наблюдаемых пациенток свидетельствуют о необходимости продолжения корректирующей терапии после выписки из стационара в связи с сохраняющейся тромбоопасностью.

Діагностика і профілактика маніфестних і загрозливих тромботичних ускладнень після кесарева розтину

В.Ф. Нагорна, Р.І. Гонта, Т.Г. Бощенко

На основі факторів ризику в Обласному перинатальному центрі Одеської клінічної лікарні проведено докладне опитування, анкетування і обстеження 500 вагітних у терміні 30–40 тиж. Відсутність ри-

зику розвитку тромбоемболії легеневої артерії відзначена лише у 6,4% жінок, низький ризик тромбонезбезпеки – у 42,2%, середній – найвищий – у 57,8% пацієнток. Генетичне тестування за факторами системи гемостаза проведене у 30 пацієнток з тромбоутворенням у плаценті, центральних або периферійних венах, що клінічно маніфестувалося важкою преєклампсією, затримкою внутрішньоутробного розвитку, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, тромбозами вен в період вагітності та після розродження. Виявлено поліморфізм генів MTHFR у 33,3%, F-5 G1691A – у 23,3%, F-1 G455A – у 36,7%, мутації гена PAI-1 – у 100%, гена ACE – у 60%, ITGB – у 40% обстежених. У більшості жінок поєднувалися мутації різних генів. У всіх обстежених ускладнення розвинулися на тлі факторів ризику: кесарів розтин, інфекції, гормональна терапія, ліжковий режим. Аналіз динаміки показників гемостазиограми у 100 вагітних груп середнього і високого ризику щодо тромбоутворення, розроджених шляхом кесарева розтину, що отримували беміпарин і нестероїдні протизапальні препарати у післяопераційний період, виявив значні зміни показників у післяопераційний період, котрі свідчать про гіперкоагуляцію, яка зберігається до 5–7-ї доби (дні виписування зі стаціонару), це вимагає продовження коригувальної терапії в амбулаторних умовах.

Ключові слова: вагітність, ускладнення гестації, гени факторів згортання крові, система гемостаза.

Diagnosis and prevention of manifest and threatened thrombotic complications after Cesarean section

V.F. Nagornaya, R.I. Gonta, T.G. Boshchenko

On the basis of risk factors in the regional perinatal center of Odessa Regional Hospital 500 pregnant women in the term of pregnancy 30–40 weeks were interviewed, questioned and examined. In 6.4% of women we didn't revealed the risk of pulmonary embolism, 42.2% of women had low risk of thrombosis, 57.8% of patients had moderate and the highest risk. The testing for hemostasis genetic factors was conducted in 30 patients with placental and central or peripheral veins thrombosis that clinically manifested by severe preeclampsia, intrauterine growth restriction, premature detachment of normally situated placenta, venous thrombosis during pregnancy and after delivery. We detected C677T polymorphism of MTHFR gene in 33.3% of women, F5 G1691A – in 23.3%, F1 G455A – in 36.7%, mutations of PAI-1 gene – in 100%, ACE gene – in 60%, ITGB gene – in 40%. In majority of observed cases mutations of different genes were combined. In all women complications developed on a background of risk factors such as caesarian section, infection, hormonal therapy, bed regimen. Analysis of dynamics of the hemostasiogram indicators in 100 pregnant women with moderate and high risk of thrombosis which received bempiparin and NSAIDs after Cesarean section revealed significant changes in postoperative period which indicate the hypercoagulation on the 5th–7th days (days of discharge from hospital) that require a further corrective therapy on the outpatient stage.

Key words: pregnancy, gestational complications, genes of blood clotting factors, hemostasis system.

Сведения об авторах

Нагорная Виктория Федоровна – Одесский областной перинатальный центр, 65000, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 26
Гонта Радион Иванович – Одесский областной перинатальный центр, 65000, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 26; тел.: (048) 750-03-67.
Бощенко Татьяна Григорьевна – Одесский областной перинатальный центр, 65000, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 26

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Макаров О.В. и соавт. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 2. – С. 115–122.
- Brown H.L., Hiett A.K., Gin. Obstet Gynecol. – 1996. – Vol. 39, № 1. – P. 87–100.
- Вертин А.Л., Ткачева О.Н., Гальперин В.А. Профилактика тромбозов и особенности антикоагулянтной терапии у беременных // Гинекология, 2003. – Т. 5, № 6. – С. 267–270.
- Довідник показників здоров'я жінок та діяльності закладів охорони здоров'я Одеської області 2002 – 2012 рр.
- Приказ МЗ Украины от 15.06.2007 года № 329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології».
- Гуляев Д.В. Тромбоемболия легочной артерии // Журнал для практических врачей «Кровь», № 1, 2010.
- Нагорная В.Ф., Гонта Р.И., Коваленко Н.Ю., Похильченко М.А. Индивидуализированный подход к тромбопрофилактике в акушерской практике // Здоровье женщины, № 7 (63). – 2011. – С. 73–76.
- Нагорная В.Ф., Гонта Р.И., Бощенко Т.Г. Генетичний поліморфізм при клінічних та прихованих формах тромботичних ускладнень в акушерській практиці // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, № 2 (12). – 2013. – С. 72–74.

Статья поступила в редакцию 07.10.2013

ЦИБОР

бемипарин

НОВОЕ ИЗМЕРЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цибор – вторая генерация низкомолекулярных гепаринов¹

Цибор более эффективен в лечении венозного тромбоза в сравнении с НФГ¹

Цибор имеет лучшие результаты по степени регрессии тромба при лечении ТГВ в сравнении с НМГ 1-ой генерации³

Легкость подбора дозы²

Однократное введение в сутки²



ЦИБОР

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. **Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Ухорим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Дуже часто спостерігається: екхімоз у місці ін'єкції.

Повний перелік можливих побічних реакцій та повна інформація про лікарський засіб зазначені в інструкції для медичного застосування.

Р.П. № UA/12257/01/01 від 01.06.12



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво в Україні:
02098, Київ, вул. Березняківська, 29
Тел.: (044) 494-33-88

1. Kakkar W, Gebbs M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P; Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003; 89(4):674-80.
2. Инструкция для медицинского применения препарата Цибор
3. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Lafuente-Guijosa A, Martinez-Gonzalez J, Carrasco P, Rocha E. Correlation between thrombus regression and recurrent venous thromboembolism. Examining venographic and clinical effects of low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(9):1581-7.